

Université de Montréal

**Synthèse stéréosélective de motifs polypropionates via la
chimie des radicaux : application à l'élaboration de
l'hémisphère ouest de la narasine**

Par

Jean-François Brazeau

Département de chimie

Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée à la Faculté des Études Supérieures
en vue de l'obtention du grade de *Philosophiae Doctor* (Ph.D.) en Chimie

Août 2009

© Jean-François Brazeau, 2009

Identification du Jury

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :
Synthèse stéréosélective de motifs polypropionates via la chimie des radicaux :
application à l'élaboration de l'hémisphère ouest de la narasine

Présentée par :
Jean-François Brazeau

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Pr. William Lubell, Président-rapporteur
Pr. Yvan Guindon, Directeur de recherche
Pr. Richard Giasson, Membre du jury
Pr. Jean Burnell, Membre externe du jury
Pr. Alain Vincent, Représentant du doyen

Thèse acceptée le :

Sommaire

Cet ouvrage traite principalement de la synthèse de motifs polypropionates de type stéréopentade ainsi qu'une application à la synthèse d'une molécule naturelle possédant des propriétés biologiques. La stratégie envisagée pour l'élaboration de ces motifs récurrents dans plusieurs structures d'origine naturelle fait appel à la chimie des radicaux. Cette thèse se divise en différents chapitres dans lesquels la versatilité de la méthodologie développée sera démontrée.

En premier lieu, il sera question de présenter l'importance de la synthèse de motifs polypropionates. Le domaine couvert par la chimie de ces molécules complexes hautement fonctionnalisées a contribué énormément à l'avancement de nos connaissances en synthèse organique, particulièrement dans le contexte des réactions impliquant des molécules acyliques. Une brève description des méthodes connues est présentée afin de saisir l'étendue des défis restants pour construire efficacement tous les isomères possibles des polypropionates de type stéréopentade.

La stratégie proposée est basée sur une approche contrôlée entièrement par le substrat. Ce contrôle s'appuie sur le choix judicieux de l'acide de Lewis activant les deux réactions impliquées, soit la réaction de Mukaiyama et le transfert d'hydrogène. La seconde section de cette thèse concerne principalement le développement d'une réaction de Mukaiyama impliquant un éther d'énol silylé portant un lien pouvant être homolytiquement brisé dans la réaction suivante et un aldéhyde de type propionate. Le contrôle de l'aldolisation provient de la nature de l'acide de Lewis. Une espèce monodentate ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) génère une relation 3,4-*syn* selon le modèle dit Felkin-Anh tandis que les acides de Lewis bidentates mènent à la relation 3,4-*anti* via un état de transition défini comme Cram-chélate. Une optimisation des conditions réactionnelles en variant l'acidité et la stœchiométrie de l'acide de Lewis de titane a permis de construire diastéréosélectivement le produit de Mukaiyama ayant une relation 3,4-*anti*. En outre, la nature des complexes impliqués dans ces réactions a été élucidée par des études RMN ^{13}C à basse température.

Une fois les précurseurs radicalaires synthétisés, notre méthodologie de réduction par transfert d'hydrogène contrôlée également par les acides de Lewis s'avère très efficace. Les acides de Lewis dérivés d'aluminium mènent sélectivement à la relation 2,3-*syn* selon un contrôle endocyclique tandis que les acides de Lewis de bore permettent la création des relations 2,3-*anti* en se basant sur une stabilisation par les divers facteurs de contrôle de molécules acycliques. Cette stratégie novatrice nous a ainsi permis de construire efficacement les 16 diastéréoisomères possibles.

Le chapitre suivant concerne l'application de cette méthodologie à la synthèse de l'hémisphère ouest de la salinomycine et de la narasine. Plusieurs défis synthétiques ont été relevés à cette occasion par la présence de nombreux centres stéréogènes contigus. Nous avons réalisé que la relation stéréochimique 2,3-*anti* de la salinomycine n'est pas accessible sélectivement par la chimie des radicaux via l'effet exocyclique. Des études ont été entreprises afin de comprendre cette perte de sélectivité. Les conclusions suggèrent que les substituants sur le cycle imposent un biais conformationnel conduisant à des faibles sélectivités. Une alternative utilisant un réactif de crotylsilane chiral a été développée pour arriver à la molécule cible. Cette situation est différente dans le cas de la narasine où la présence du méthyle sur le carbone en position β du radical bloque efficacement l'approche d'une des faces d'attaque par l'hydrure. Des sélectivités impressionnantes nous ont permis de construire le fragment C1-C9 de la narasine de manière expéditive et efficace. Finalement, l'élongation sélective utilisant à nouveau la séquence d'aldolisation de Mukaiyama/réduction radicalaire suivie d'un couplage de type aldol stéréosélectif conduit au fragment C1-C17 de la narasine (hémisphère ouest) en 19 étapes avec un rendement global de l'ordre de 7 %.

En dernier lieu, nous nous sommes penchés sur la réactivité des α -bromo- β -alkoxycétones lors de transfert d'hydrogène. Nous avons découvert que la chimie de ces derniers pourrait s'avérer utile dans le contexte de la synthèse de motifs complexes polypropionates. La présence d'un centre stéréogène de l'autre côté de la cétone semble avoir un impact sur la sélectivité.

MOTS CLÉS : Aldolisation de Mukaiyama, Contrôle acyclique, Cram-chélate, Effet endocyclique, Effet exocyclique, Polypropionates, Narasine, Réduction radicalaire, Salinomycine, Titane.

Abstract

This thesis focuses on a new methodology for the synthesis of polypropionate stereopentads with an application to the synthesis of a natural molecule that possess interesting biological properties. The key steps of our strategy to elaborate those motifs will use radical chemistry previously developed in our group.

First, the importance of synthesizing polypropionate motifs is presented. In recent years, polypropionate systems have stimulated extensive interest due to their association with a broad spectrum of biologically active targets with proven or potential use in medicine, including those with antibiotic and anticancer properties. Many of the approaches reported used chiral reagents and took advantage of double asymmetric induction. Not surprisingly, mismatched scenarios were at times noticed and yet, no single strategy has been reported leading directly to all 16 stereopentad diastereoisomers. Thus, the rapid and facile assembly of the polypropionate framework would be very beneficial and is still an active area of research.

The second section of this work describes our contribution to this area with the development of a fully substrate-controlled sequence of Mukaiyama aldol reaction followed by a hydrogen transfer reaction on aldehydes having the stereotriad array. The aldol reaction can be performed under Felkin-Anh or Cram-chelate pathway to give either the 3,4-*syn* or 3,4-*anti* relationship, respectively. This reaction was optimized using different Lewis acids to give excellent yield and diastereoselectivity. We found that an excess of $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ in our Mukaiyama reactions increased the chelating ability of the Lewis acid, thus leading to improved diastereoselectivity. Low temperature ^{13}C NMR was performed to obtain more information on the complexes present in solution.

Once the radical precursors were obtained, the hydrogen transfer step was performed. Aluminum-containing Lewis acids led to the exclusive formation of the 2,3-*syn* isomer under the endocyclic effect while controlling factors described for acyclic

molecules were sufficient enough to give the 2,3-*anti* as a sole diastereoisomer, such as cases in which a boron-containing Lewis acid was added prior to the tin hydride. One limitation was observed with this scenario and resolved using the exocyclic effect to access all 16 polypropionate stereopentad motifs.

To further demonstrate the synthetic potential of our methodology, we engaged on the synthesis of the western hemisphere of both salinomycin and narasin. The synthetic challenges related with these molecules are numerous due to the large number of adjacent stereogenic centers. We realized that the 2,3-*anti* stereochemical relation of salinomycin was not selectively accessible via radical chemistry under the exocyclic effect. Different substrates were tested to understand this limitation and we concluded that the substituents on the ring impose a conformational bias unfavorable to good selectivity. Still, we found an alternative employing a chiral crotylsilane to access this 2,3-*anti* relationship α to the six-membered ring. This situation is different in the case of narasin where the β -methyl substituent blocks efficiently the hydride attack from the upper face. Impressive selectivities were observed and the synthesis of the C1-C9 fragment of narasin was accomplished in an expeditive manner. Finally, the elongation using a second sequence of stereoselective Mukaiyama aldol reaction/radical reduction followed by an aldol coupling led to the construction of the western hemisphere of narasin in 19 synthetic steps with an overall yield of 7 %.

Finally, we decided to focus our attention to the chemistry of α -bromo- β -alkoxyketones in hydrogen transfer reactions. We found that their ability to give selective transformations could be beneficial in the context of synthesizing complex polypropionate motifs. The presence of a stereogenic center on the other side of the ketone seemed to have a great impact on the selectivity.

KEYWORDS : Acyclic Stereoselection, Cram-chelate, Endocyclic Effect, Exocyclic Effect, Mukaiyama Aldolisation, Narasin, Polypropionates, Radical Reduction, Salinomycin, Titanium.

Table des matières

Sommaire	I
Abstract	IV
Table des matières	VI
Liste des Figures	X
Liste des Schémas	XI
Liste des Tableaux	XVI
Liste des abréviations.....	XVIII
Remerciements	XXII

CHAPITRE 1. Synthèse de motifs polypropionates

1.1 Introduction.....	1
1.2 Approche biosynthétique des polypropionates	3
1.3 Méthodes synthétiques connues pour l'élaboration des polypropionates.....	4
1.3.1 Ouverture de cycles à trois chaînons	5
1.3.2 Additions de cuprates	6
1.3.3 Réactions d'aldolisation	7
1.3.3.1 Les auxiliaires chiraux dérivés d'oxazolidinones.....	8
1.3.3.2 Les énoles borinates chiraux.....	9
1.3.3.3 Les thiopyranes cycliques.....	10
1.3.4 Réactions de crotylation	11
1.3.4.1 Les crotylboranes.....	11
1.3.4.2 Les crotylboronates.....	12
1.3.4.3 Les crotylsilanes	14
1.3.4.4 Les crotyltrifluorosilanes chiraux.....	16
1.3.5 Réactions de condensation d'allènes métalliques.....	17
1.3.6 Réactions de cycloaddition (Diels-Alder et 1,3-dipolaire).....	20
1.3.7 Réactions catalysées par des métaux	23
1.4 Perspectives de recherches.....	25

**CHAPITRE 2. Approche itérative impliquant une séquence
d'aldolisation de Mukaiyama et de réduction radicalaire pour
la synthèse de motifs polypropionates**

2.1	Introduction	29
2.2	La réaction de Mukaiyama	29
2.2.1	Généralités	29
2.2.2	Sélectivité et états de transition impliqués dans les réactions de Mukaiyama	31
2.2.3	Additions d'énolates silylés sur des électrophiles chiraux	33
2.2.4	Réactions d'aldolisation sur l'aldéhyde 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>anti</i>	39
2.2.5	Réactions d'aldolisation sur l'aldéhyde 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>anti</i>	40
2.2.6	Réactions d'aldolisation sur l'aldéhyde 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>syn</i>	55
2.2.7	Réactions d'aldolisation sur l'aldéhyde 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>syn</i>	59
2.3	Réductions radicalaires	61
2.3.1	Généralités	61
2.3.1.1	Stéréosélection acyclique	61
2.3.1.2	Effet Exocyclique	63
2.3.1.3	Effet Endocyclique	65
2.3.1.4	Stratégies de synthèse à l'aide des acides de Lewis	66
2.3.2	Réductions radicalaires des substats bromés obtenus à partir de l'aldéhyde 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>anti</i>	69
2.3.3	Réductions radicalaires des substats bromés obtenus à partir de l'aldéhyde 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>anti</i>	70
2.3.4	Réductions radicalaires des substats bromés obtenus à partir de l'aldéhyde 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>syn</i>	72
2.3.5	Réductions radicalaires des substats bromés obtenus à partir de l'aldéhyde 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>syn</i>	75
2.4	Sommaire et conclusions	88

**CHAPITRE 3. Synthèse de l'hémisphère ouest de la salinomycine et de
la narasine**

3.1	Introduction	91
3.2	Synthèses précédentes	93

3.2.1	Réaction d'aldolisation pour la formation du lien C9-C10	93
3.2.2	Approche de Kishi vers la salinomycine et la narasine	95
3.2.3	Approche de Yonemitsu vers la salinomycine	97
3.2.4	Approche de Kocienski vers la salinomycine.....	98
3.2.5	Approche de Romea et Urpì vers la salinomycine	99
3.3	Synthèse du fragment C1-C11 de la salinomycine	100
3.3.1	Objectifs et analyse rétrosynthétique.....	100
3.3.2	Synthèse du fragment C1-C11 de la salinomycine.....	104
3.3.3	Sommaire et conclusions	107
3.4	Synthèse du fragment C1-C9 de la salinomycine	107
3.4.1	Objectifs et analyse rétrosynthétique.....	107
3.4.2	Synthèse du fragment C1-C9 de la salinomycine.....	109
3.4.3	Synthèse de l'analogue 6,7- <i>anti</i> du fragment C1-C9 de la salinomycine	113
3.4.4	Solutions aux problèmes de sélectivités	120
3.4.4.1	Réactif de thiazolidinethione chiral	122
3.4.4.2	Réactif de crotylsilane chiral	124
3.4.5	Sommaire et conclusions	128
3.5	Synthèse du fragment C1-C17 de la narasine	129
3.5.1	Objectifs et analyse rétrosynthétique.....	129
3.5.2	Synthèse du fragment C1-C9 de la narasine.....	131
3.5.3	Synthèse du fragment C1-C12 de la narasine.....	139
3.5.4	Synthèse du fragment C1-C17 de la narasine.....	141
3.5.5	Sommaire et conclusions	145
3.6	Conclusions	146

CHAPITRE 4. Réductions radicalaires d' α -bromo- β -alkoxycétones

4.1	Introduction	147
4.2	Objectifs	149
4.2.1	Impact de la fonctionnalité carbonyle des β -méthoxyradicaux	149
4.2.2	États de transition et spectroscopie RPE	151
4.2.3	Étude de différents β -methoxy- α -bromocétones dans les réductions radicalaires.....	155

4.2.4	Impact de différents agents réducteurs sur le transfert d'hydrogène de α -bromo- β -méthoxycétone	157
4.2.5	Étude de différents β -hydroxy- α -bromocétones dans les réductions radicalaires.....	158
4.3	Réductions radicalaires de substrats ayant un centre stéréogène en α' de la cétone ..	161
4.4	Sommaire et conclusions.....	165
Conclusions générales et perspectives futures.....		166
Partie expérimentale		169
Bibliographie		172
Annexes		204

Liste des Figures

Figure 1.	Composés biologiquement actifs ayant une séquence polypropionate	1
Figure 2.	Les motifs stéréotriades et stéréopentades	2
Figure 3.	États de transition proposés lors de l'addition d'un énolate silylé sur un aldéhyde achiral activé par un acide de Lewis	31
Figure 4.	États de transition pour la réaction de Mukaiyama sous le contrôle de la chélation.	33
Figure 5.	Différents états de transition expliquant l' <i>effet exocyclique</i>	64
Figure 6.	Structure de la salinomycine (1.1) et de la narasine (1.2)	91
Figure 7.	Scénario hypothétique proposé afin d'expliquer les différences de sélectivité	119
Figure 8.	États de transition proposés pour l'addition du crotylsilane sur l'acétal cyclique	127
Figure 9.	Molécules récemment isolées possédant une unité stéroheptade	149
Figure 10.	Conformation et angles du radical à l'état fondamental.	155

Liste des Schémas

Schéma 1.	Biosynthèse des polypropionates	3
Schéma 2.	Approche par époxydation et additions de cuprates de Kishi	5
Schéma 3.	Approche par cyclopropanation et oxymercuration développée par Cossy	6
Schéma 4.	Stratégie des additions de cuprate développée par Hanessian	7
Schéma 5.	Stratégie d'aldolisation à l'aide d'auxiliaires chiraux d'Evans.....	9
Schéma 6.	Stratégie d'aldolisation à l'aide des émol borinates chiraux de Paterson	10
Schéma 7.	Stratégie générale d'aldolisation à l'aide des thiopyranes cycliques de Ward	11
Schéma 8.	Résultats obtenus lors de crotylboration de Brown pour la synthèse des propionates stéréotriades.....	12
Schéma 9.	Résultats obtenus lors de crotylboration de Roush pour la synthèse des propionates stéréotriades.....	13
Schéma 10.	Situations « mismatch » observées lors de synthèses totales	14
Schéma 11.	Modèle postulé lors de la séquence itérative développée par Panek	15
Schéma 12.	Addition des crotylsilanes de Panek sur les α -méthyl- β -alkoxyaldéhyde chiraux correspondants 1.37 et 1.44	15
Schéma 13.	Addition des (<i>Z</i>)- ou (<i>E</i>)-crotyltrifluorosilanes de Roush sur les α -méthyl- β -alkoxyaldéhydes chiraux correspondants.....	16
Schéma 14.	Modèle proposé par Marshall lors de l'addition de l'allènezincique (<i>R</i>)- 1.61 sur l'aldéhyde 1.26	17
Schéma 15.	Condensations d'allènes d'étain et de zinc sur l' α -méthyl- β -alkoxyaldéhyde 1.26 pour la synthèse des propionates stéréotriades	18
Schéma 16.	Condensations d'allènes de zinc sur les α -méthyl- β -alkoxyaldéhydes pour la synthèse des propionates stéréopentades	19
Schéma 17.	Approche par couplage d'alcyne sur des aldéhydes de Micalizio	20
Schéma 18.	Approche par hétéro-Diels-Alder de Danishefsky pour l'élaboration des polypropionates 1.83 et 1.87	21
Schéma 19.	Approche de Diels-Alder d'Arjona pour l'élaboration des polypropionates de type stéréotétrade.....	22

Schéma 20.	Approche de type cycloaddition 1,3-dipolaire de Carreira pour l'élaboration de polypropionates complexes.....	23
Schéma 21.	Approche utilisant une réaction catalysée par le rhodium	24
Schéma 22.	Approche utilisant une réaction catalysée par le palladium.....	25
Schéma 23.	Importance de l'acide de Lewis lors de la réduction de α -phénylsélénure- β,δ -bis-hydroxyesters	26
Schéma 24.	Synthèse des 4 motifs propionates stéréotriades par une approche en tandem d'aldolisation de Mukaiyama suivie d'une réduction radicalaire.....	27
Schéma 25.	Approche itérative pour la synthèse des 16 motifs polypropionates	28
Schéma 26.	Réaction d'aldolisation de Mukaiyama.....	30
Schéma 27.	Mécanismes suggérés pour l'aldolisation de Mukaiyama	30
Schéma 28.	États de transition suggérés lors d'induction asymétrique-1,2 dans les réactions d'aldolisation de Mukaiyama	34
Schéma 29.	États de transition suggérés lors d'induction asymétrique-1,3 dans les réactions d'aldolisation de Mukaiyama	36
Schéma 30.	Impact de la configuration relative de l'aldéhyde selon le mode d'activation dans les cas d'inductions asymétriques incorporées lors d'aldolisation de Mukaiyama.....	37
Schéma 31.	Synthèse de l'aldéhyde 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>anti</i> 2.10	40
Schéma 32.	Formation du lactol 2.13 et du produit d'élimination 2.14	42
Schéma 33.	Différence du comportement entre l'aldéhyde 2,3- <i>anti</i> 2.5 et l'aldéhyde 2,3- <i>syn</i> 2.10 lors de la réaction d'aldolisation.....	43
Schéma 34.	Effet de la stoechiométrie de l'acide de Lewis Me_2AlCl dans les réactions de Mukaiyama et de Diels-Alder	45
Schéma 35.	Différents complexes obtenus avec le $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$	47
Schéma 36.	Complexes possiblement impliqués dans la réaction de Mukaiyama avec un excès de $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$	50
Schéma 37.	Modèle suggéré pour la formation des adduits de Mukaiyama <i>anti</i>	51
Schéma 38.	Observations de Crimmins dans les réactions asymétriques d'aldolisation avec les oxazolidinethiones.....	52
Schéma 39.	Utilisation d'un additif afin d'obtenir le complexe à trois points de chélation	54
Schéma 40.	Synthèse des esters 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>syn</i> 1.107 et 2.27	56
Schéma 41.	Synthèse des aldéhydes 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>syn</i> 2.30 et 2.33	57

Schéma 42.	Synthèse des aldéhydes 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>syn</i> 2.40 et 2.44	59
Schéma 43.	L' <i>effet exocyclique</i> : augmentation du ratio en faveur du produit <i>anti</i>	63
Schéma 44.	Effet d'un additif dans la réduction radicalaire de l' α -bromo- β - méthoxyester 2.55 avec l'hydrure de tributylétain – <i>Effet</i> <i>endocyclique</i>	66
Schéma 45.	Impact de l'acide de Lewis de bore lors de réduction radicalaire sur divers α -bromo- β -hydroxyesters	68
Schéma 46.	Preuve de structure pour les motifs polypropionates stéréopentades dérivés de l'aldéhyde 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>anti</i> 2.5	70
Schéma 47.	Preuve de structure pour les motifs polypropionates stéréopentades dérivés de l'aldéhyde 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>anti</i> 2.10	72
Schéma 48.	Preuves de structures pour les motifs polypropionates 3,4- <i>syn</i> de type stéréopentade dérivés des aldéhydes 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>syn</i>	74
Schéma 49.	Preuves de structures pour les motifs polypropionates 3,4- <i>anti</i> de type stéréopentade dérivés de l'aldéhyde 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>syn</i>	75
Schéma 50.	Preuves de structures pour les motifs polypropionates 3,4- <i>syn</i> de type stéréopentade dérivés des aldéhydes 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>syn</i> 2.40 et 2.44	77
Schéma 51.	Preuves de structures pour les motifs polypropionates 3,4- <i>anti</i> de type stéréopentade dérivés de l'aldéhyde 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>syn</i> 2.44	77
Schéma 52.	Impact de la stéréochimie en C6 sur la sélectivité lors du transfert d'hydrogène	78
Schéma 53.	États de transition possibles pouvant expliquer la faible sélectivité dans la réaction de transfert d'hydrogène sous contrôle acyclique.....	79
Schéma 54.	Synthèse des précurseurs bromés 2.95 et 2.98	81
Schéma 55.	Synthèse des précurseurs bromés 2.100	82
Schéma 56.	États de transition suggérés pour expliquer les sélectivités obtenues avec les substrats 2.6 et 2.100	85
Schéma 57.	Solution envisagée afin d'obtenir un bon ratio dans le cas du substrat bromé ayant une relation 3,4- <i>syn</i> -4,5- <i>anti</i> -5,6- <i>syn</i>	86
Schéma 58.	Synthèse des précurseurs bromés cycliques 2.115 et 2.116	87
Schéma 59.	Synthèse divergente des 16 motifs polypropionates de type stéréopentade.....	89

Schéma 60.	Les deux hémisphères structuraux de la salinomycine et de la narasine	92
Schéma 61.	États de transition possibles menant au produit 8,9- <i>syn</i> -9,10- <i>anti</i>	95
Schéma 62.	Synthèse du fragment C1-C9 de la narasine par Kishi (1ère approche).....	96
Schéma 63.	Synthèse du fragment C1-C9 de la narasine par Kishi (2ème approche).....	97
Schéma 64.	Synthèse du fragment C1-C9 de la salinomycine par Yonemitsu.....	98
Schéma 65.	Synthèse du fragment C1-C9 de la salinomycine par Kociensky	99
Schéma 66.	Synthèse du fragment C1-C9 de la salinomycine par Romea et Urpi	100
Schéma 67.	Analyse rétrosynthétique du fragment C1-C17 de la salinomycine.....	101
Schéma 68.	Réactions d'aldolisation stéréosélectives d'énolates de titane.....	102
Schéma 69.	Synthèse du fragment C1-C11 de la zincophorine.....	103
Schéma 70.	Synthèse de l'aldéhyde 3.61	104
Schéma 71.	Réaction de cycloétherification et mécanisme catalytique	105
Schéma 72.	États de transition proposés pour la cycloétherification	106
Schéma 73.	Analyse rétrosynthétique revisitée du fragment C1-C17 de la salinomycine	108
Schéma 74.	Réduction radicalaire stéréosélective lors de la synthèse du fragment C1-C9 de la zincophorine	109
Schéma 75.	Synthèse de l'aldéhyde 3.70	110
Schéma 76.	Synthèse des précurseurs bromés 3.73	110
Schéma 77.	Preuves de structure pour les esters 3.74 et 3.79	112
Schéma 78.	Synthèse des précurseurs bromés 3.88	114
Schéma 79.	Étude conformationnelle des adduits bromés 3.82 et 3.88	116
Schéma 80.	États de transition pour le transfert d'hydrogène (projection Newman C2-C3)	117
Schéma 81.	États de transition pour le transfert d'hydrogène (conformation chaise)	118
Schéma 82.	Addition d'un réactif chiral	121
Schéma 83.	Préparation des substrats glycosides 3.97 et 3.99	121
Schéma 84.	Modèles proposés pour l'addition du thiazolidinethione 3.38 sur l'oxonium	123
Schéma 85.	Synthèse du crotylsilane 3.106	124

Schéma 86.	Réaction de cycloétherification avec le crotylsilane chiral 3.106	125
Schéma 87.	Preuve de structure pour 3.107	126
Schéma 88.	Synthèse de l'aldéhyde 3.112	127
Schéma 89.	Synthèse récapitulative du fragment C1-C9 de la salinomycine	128
Schéma 90.	Impact du méthyle en C4 sur la réduction radicalaire sous contrôle exocyclique	130
Schéma 91.	Rétrosynthèse de l'hémisphère ouest de la narasine	131
Schéma 92.	Synthèse de l'aldéhyde 3.118	132
Schéma 93.	Synthèse du précurseur radicalaire 3.113 par cycloétherification	133
Schéma 94.	Synthèse des glycosides 3.126 et 3.127	135
Schéma 95.	Conformations possibles lors de l'addition sur l'oxonium dérivé de 3.126 et 3.127	137
Schéma 96.	Synthèse de la preuve de structure 3.131 et de l'alcool 3.133	138
Schéma 97.	Synthèse du fragment C1-C11 de la narasine	139
Schéma 98.	Synthèse du fragment C1-C12 de la narasine	140
Schéma 99.	Synthèse du fragment C13-17 de la narasine.....	141
Schéma 100.	Couplage à l'aide d'une aldolisation en présence de TiCl ₄	142
Schéma 101.	Preuve de structure à l'aide du modèle 3.144	143
Schéma 102.	Synthèse récapitulative du fragment C1-C17 de la narasine	145
Schéma 103.	Exemples impliquant un intermédiaire radicalaire en α d'une fonctionnalité cétone	147
Schéma 104.	Exemple de couplage menant à une faible sélectivité <i>anti</i>	148
Schéma 105.	Synthèse des bromures 4.12 et 4.16	150
Schéma 106.	États de transition proposés menant au produit 2,3- <i>anti</i> et les formes énols radicals de diverses fonctionnalités	152
Schéma 107.	Synthèse de α -bromo- β -méthoxycétones	156
Schéma 108.	Synthèse des bromures 4.36 et 4.39	159
Schéma 109.	Synthèse des α -bromocétones chirales 4.49 et 4.50	161
Schéma 110.	Synthèse de la β -hydroxy- α -bromocétone 4.53	162
Schéma 111.	États de transition proposés expliquant la sélectivité des réductions radicalaires	164
Schéma 112.	Réactions impliquant des radicaux substitués par une cétone	168

Liste des Tableaux

Tableau 1.	Exemples d'aldolisation de Mukaiyama avec des acétals de cétones silylés et des aldéhydes achiraux activés par différents acides de Lewis.....	32
Tableau 2.	Exemples de diastéréosélectivités obtenues lors d'aldolisations de Mukaiyama impliquant des aldéhydes ayant une relation 2,3- <i>syn</i> ou 2,3- <i>anti</i>	38
Tableau 3.	Réactions d'aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>anti</i> 2.5	39
Tableau 4.	Réactions d'aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>anti</i> 2.10	41
Tableau 5.	Réactions d'aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>anti</i> 2.10	46
Tableau 6.	Étude spectroscopique ¹³ C RMN à basse température du complexe formé par l'aldéhyde 2.10 et l'acide de Lewis.....	49
Tableau 7.	Réactions d'aldolisation de Mukaiyama sur les aldéhydes 2.23 et 2.24	53
Tableau 8.	Réactions d'aldolisation de Mukaiyama sur les aldéhydes 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>syn</i> 2.30 et 2.33	58
Tableau 9.	Réactions d'aldolisation de Mukaiyama sur les aldéhydes 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>syn</i> 2.40 et 2.44	60
Tableau 10.	Réduction radicalaire d' α -bromo- β -alkoxyesters avec l'hydruire de tributylétain.....	62
Tableau 11.	Diastéréosélectivité observée lors de la complexation d'acide de Lewis avec le radical 3,5- <i>bis</i> -hydroxyester 2.58	67
Tableau 12.	Réductions radicalaires des α -bromo- β -hydroxyesters obtenus de la séquence itérative sur l'aldéhyde 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>anti</i>	69
Tableau 13.	Réductions radicalaires des α -bromo- β -hydroxyesters obtenus de la séquence itérative sur l'aldéhyde 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>anti</i>	71
Tableau 14.	Réductions radicalaires des α -bromo- β -hydroxyesters obtenus de la séquence itérative sur l'aldéhyde 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>syn</i>	73

Tableau 15.	Réductions radicalaires des α -bromo- β -hydroxyesters obtenus de la séquence itérative sur l'aldéhyde 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>syn</i>	76
Tableau 16.	Réductions radicalaires des α -bromo- β -hydroxyesters obtenus de la séquence itérative sur l'aldéhyde 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>syn</i>	83
Tableau 17.	Réductions radicalaires des α -bromoesters 2.115 et 2.116	88
Tableau 18.	Aldolisation entre les carbones C9-C10 de la salinomycine.....	94
Tableau 19.	Optimisation de la réduction radicalaire des substrats bromés 3.63	107
Tableau 20.	Optimisation de la réduction radicalaire des substrats bromés 3.73	111
Tableau 21.	Optimisation de la réduction radicalaire des substrats bromés 3.73 et 3.82	113
Tableau 22.	Optimisation de la réduction radicalaire des substrats bromés 3.88	115
Tableau 23.	Réductions radicalaires des substrats bromés 7,8- <i>syn</i> 3.91 et 3.92	120
Tableau 24.	Optimisation de l'addition du thiazolidinethione sur les glycosides 3.97 et 3.99	122
Tableau 25.	Optimisation de l'addition du crotylsilane sur le glycoside 3.99	125
Tableau 26.	Optimisation de la réduction radicalaire des substrats 3.113	134
Tableau 27.	Optimisation de la réaction d'addition sur les glycosides 3.126 et 3.127	136
Tableau 28.	Impact de la fonctionnalité adjacente au radical lors de réductions radicalaires	151
Tableau 29.	Étude de différents substrats α -bromo- β -méthoxycétones lors de réductions radicalaires.....	157
Tableau 30.	Impact de l'agent réducteur sur la diastéréosélectivité lors de la réduction radicalaire de l' α -bromocétone 4.26	158
Tableau 31.	Réductions radicalaires des α -bromo- β -hydroxycétones 4.36 et 4.39	160
Tableau 32.	Réductions radicalaires avec la β -hydroxy- α -bromocétone 4.53	163

Liste des abréviations

$[\alpha]_D$:	rotation optique (raie D du sodium)
Ac :	acétate
AIBN :	azobisisobutyronitrile
Anal. :	analyse élémentaire
A.L. :	acide de Lewis
BARF :	tétrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate
9-BBN :	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
<i>n</i> bu :	<i>n</i> -butyle
bs :	signal large (« <i>broad signal</i> »)
<i>t</i> Bu :	<i>tert</i> -butyle
Bn :	benzyle
Bz :	benzoyle
calc. :	calculé
c :	concentration
°C :	degré Celsius
CCM :	chromatographie sur couche mince
COSY :	spectroscopie de corrélation 2D
CSA :	acide camphoresulfonique
δ :	déplacement chimique
d :	doublet
da :	doublet apparent
DBU :	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE :	dichloroéthane
dd :	doublet de doublet
dq :	doublet de quadruplet
dt :	doublet de triplet
dta :	doublet de triplet apparent
ddd :	doublet de doublet de doublet

ddq :	douplet de doublet de quadruplet
DDQ :	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
ddt :	douplet de doublet de triplet
DIBAL-H :	hydrure de diisobutylaluminium
DIEA :	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DMAP :	4-(diméthylamino)-pyridine
DMP :	périodinane de Dess-Martin
DMSO :	diméthylsulfoxyde
<i>E</i> :	« entgegen »
Et :	éthyle
EI :	ionisation par impact électronique
ES :	ionisation par électronébulisation
équiv. :	équivalents
FAB :	« fast atomic bombardment »
GP :	groupement protecteur
Hex :	<i>n</i> -hexane
HOMO :	« highest occupied molecular orbital »
Hz :	hertz
IR :	infrarouge
<i>J</i> :	constante de couplage
KHMDS :	amidure de bis(triméthylsilyl) de potassium
HMDS :	Hexaméthylidisilazane
LAH :	hydrure de lithium aluminium
LDA :	diisopropylamidure de lithium
maj :	diastéréoisomère majoritaire
min :	diastéréoisomère minoritaire
m :	multiplet
Me :	méthyle
MHz :	mégahertz
MCPBA :	acide méta-chloroperbenzoïque
MOM :	méthoxyméthyle

Ms :	méthylesulfonyle
n.d. :	non déterminé
nOe :	« nuclear Overhauser effect »
NOESY-2D	« Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy two dimension spectra»
Nu :	nucléophile
P.D. :	produit de départ
P _{fus} :	point de fusion
Ph :	phényle
Piv :	pivaloyle
PMB :	<i>para</i> -méthoxybenzyle
ppm :	partie par million
Pr :	propyle
PPTS :	acide de pyridinium- <i>para</i> -toluènesulfonate
<i>i</i> Pr :	<i>iso</i> -propyle
q :	quadruplet
Rdt :	rendement
R _f :	mobilité relative sur CCM
r.d. :	rapport diastéréomérique
RMN ¹ H:	résonance magnétique nucléaire du proton
RMN ¹³ C:	résonance magnétique nucléaire du carbone
s :	singulet
sat. :	saturé
sa :	singulet apparent
SM :	spectrométrie de masse
SMHR :	spectrométrie de masse à haute résolution
T :	température
t :	triplet
ta :	triplet apparent
td :	triplet de doublet
TBAF :	fluorure de tétrabutylammonium

TBDPS :	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBS :	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
Tf :	trifluorométhanesulfonyle
TFA :	acide trifluoroacétique
THF :	tétrahydrofurane
THP :	tétrahydropyrane
TIPS :	triisopropylsilyle
TMEDA :	tétraméthyléthylènediamine
TMS :	triméthylsilyle
t.m. :	tamis moléculaire
T.P. :	température ambiante (ou de la pièce)
Tol :	<i>para</i> -méthylbenzoyle
Ts :	tosyle, <i>para</i> -toluènesulfonyle
Z :	« zusammen »

Remerciements

Le support de mes proches et la collaboration de mes pairs ont contribué grandement à mon parcours universitaire. Ces nombreux remerciements ont pour but de reconnaître leur apport moral et scientifique.

Tout d'abord, je tiens à remercier mon superviseur, le Professeur Yvan Guindon, pour toutes les connaissances qu'il m'a transmises au cours des dernières années. Yvan est un chimiste remarquable dont les qualités humaines le distinguent. Il m'a accueilli au sein de son groupe et a toujours semblé avoir une grande confiance en moi. Il m'a permis de m'épanouir scientifiquement par son soutien mais surtout par un projet de recherche qui m'a stimulé tout au long de mon séjour au laboratoire. Sa grande expérience (scientifique et personnelle) fait de lui un homme pour qui mon admiration sera toujours exceptionnelle. De plus, je lui serai toujours reconnaissant pour m'avoir permis de présenter mes recherches dans de nombreuses conférences.

Un merci particulier à Philippe Mochirian pour ses contributions à ce projet mais surtout pour son dynamisme, ses sautes d'humeurs, ses conseils, ses encouragements, son appart, son positivisme, sa grande complicité et j'en passe. Mon séjour au laboratoire m'a permis de développer cette grande amitié qui, j'espère, continuera longtemps. Un merci particulier à Michel Prévost qui a également travaillé sur ce projet et qui continue à me conseiller. En camping ou au labo, il a su contribuer à rendre les journées agréables avec son humour. Je désire souligner les contributions et l'amitié de Benoit Cardinal-David, ses conversations scientifiques ont été très enrichissantes pour mon épanouissement professionnel.

Aussi, je remercie mes collègues (et amis) François Godin et Marie-Ève Waltz pour leur amitié et les nombreuses conversations sur divers sujets (quelques fois concernant le hockey). Je tiens aussi à remercier Marc Gagnon, malgré son court séjour au laboratoire, son humour et ses connaissances scientifiques ont contribué à rendre

l'atmosphère du laboratoire des plus agréables. Également, merci à Mika pour ses histoires et son dynamisme dans les réunions de labo. En somme, je remercie tous les membres actuels (Speedy Dan, Fred et Oli) et passés (Donald, Thao, Mart et Ioannis) du groupe pour tout ce qu'ils m'ont apporté au fil des ans.

Un merci particulier à ma voisine de travail, Irina Denissova pour ses conseils et ses discussions. De plus, son aide avec la spectroscopie RPE a été importante dans la compréhension des radicaux substitués par une cétone.

Je tiens à souligner les contributions et la participation à mes travaux de recherches de mes trois stagiaires : Audrey-Anne Guilbault, Jummey Kochuparampil et Daniel Audet.

Une mention spéciale pour le Dr. Mohammed Bencheqroun pour ses précieux conseils au laboratoire, son amitié et son support au niveau de la RMN. Également, je remercie le Pr. Daniel Chapdelaine pour toutes ces discussions en chimie et tous ses efforts afin de m'aider dans ma carrière scientifique.

Je remercie les membres du comité, les Prof. William Lubell, Prof. Richard Giasson et Prof. Jean Burnell pour leur temps et les corrections apportées à cet ouvrage. Également, je désire souligner l'importance des lectures (et des corrections) de Philippe, François et Marie-Ève de cette thèse. Je tiens à remercier le Pr. Sharon Bennett pour m'avoir bien conseillé et surtout pour m'avoir transmis sa passion de la synthèse organique au cours de mes études au baccalauréat. Je désire remercier également le Pr. Jean Rivier pour son importance dans mon cheminement scientifique.

Je suis reconnaissant envers le CRSNG et le FQRNT pour leur support financier accordé au cours de mes études. Avec cette aide, j'ai pu me consacrer entièrement à mes recherches.

Par ailleurs, j'aimerais remercier Lyne Laurin pour son aide dans mon cheminement et ses conseils dans tout ce qui concerne la paperasse de l'Université. De plus, les différentes secrétaires au laboratoire ont toutes participé de près ou de loin à la réussite de ce document.

Évidemment, ces remerciements ne seraient pas complets sans souligner la contribution de ma famille et mes amis. Premièrement, mes parents, Nicole et Adrien, pour leur support moral et leurs encouragements. Je voudrais remercier spécialement mon grand frère, Yannick, pour son aide et la source d'inspiration qu'il est. Je voudrais remercier tous mes amis chimistes (Seb, DJi, Yan, etc...) et non-chimistes (PL, Dave, la gang de hockey, etc...) pour avoir partagé avec moi au cours des dernières années.

Finalement, je ne peux passer sous le silence ma copine, Venessa, avec qui je partage ma vie et qui me supporte dans toutes mes décisions. Son soutien et son amour inconditionnel sont importants dans la réussite de mes recherches mais seront également cruciaux pour les étapes à venir.

The aims of life are the best defense against death.

Primo Levi, *chimiste italien (1919-1987)*

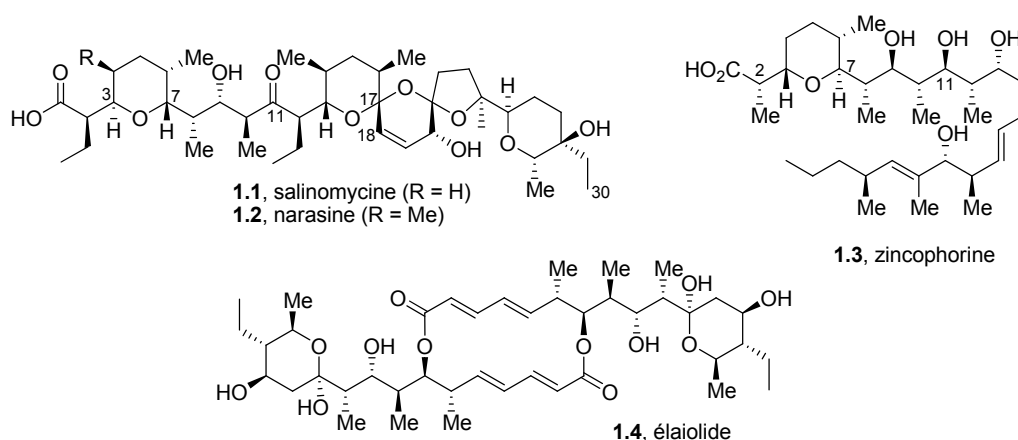
Chapitre 1.

Synthèse de motifs polypropionates

1.1 Introduction

Les polycétides constituent une classe importante de molécules ayant une large gamme d'activités biologiques (antibiotique, anticancer, antifongique, etc...). Ces dernières, synthétisées à partir de différentes sources naturelles (bactéries, plantes, etc...), peuvent varier grandement au niveau de leur structure.¹ Afin de mieux les différencier, trois sous-niveaux de polycétides sont généralement évoqués : acides gras, polycétides aromatiques et polypropionates. Ces derniers, les polypropionates, ont attiré beaucoup d'attention au cours des cinquante dernières années en raison de leurs activités biologiques et leurs biogénèses. Ainsi, les chimistes organiciens se sont grandement intéressés à ceux-ci à cause de leur complexité structurale et de leur présence récurrente dans une multitude de composés biologiquement actifs (Figure 1).

Figure 1. Composés biologiquement actifs ayant une séquence polypropionate



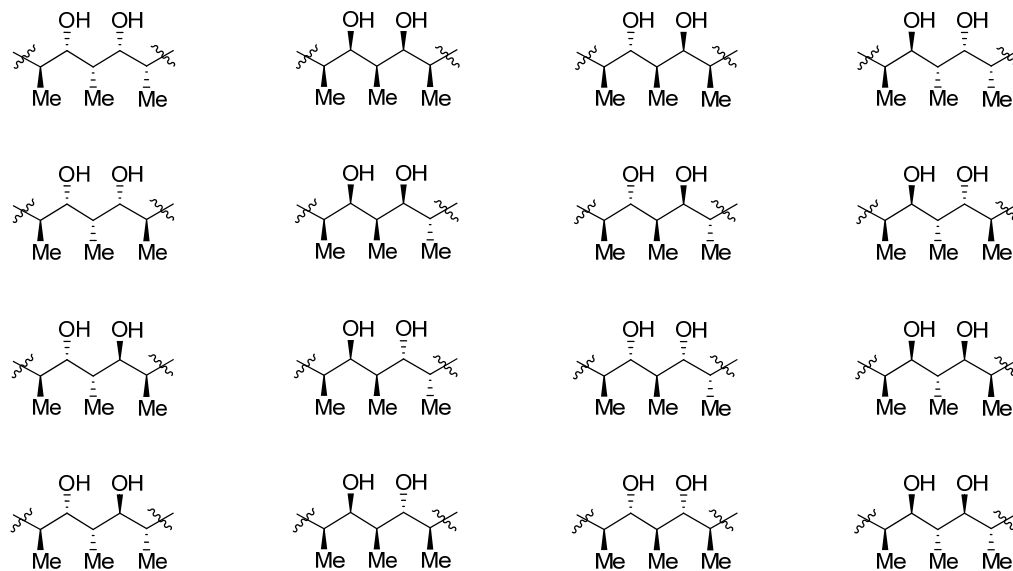
Le squelette structurel des polypropionates consiste en une chaîne aliphatique présentant, en alternance, un groupement méthyle et hydroxyle de configuration spécifique sur chaque atome de carbone. La Figure 2 illustre les quatre motifs propionates de type stéréotriade possibles en ne considérant que la stéréochimie relative.² À ce jour, il existe plusieurs méthodologies différentes pour fabriquer efficacement ces molécules de type stéréotriade qui seront revues au cours du chapitre subséquent.³ Par contre, pour ce qui est des unités plus complexes (tel les polypropionates de type stéréotétrade,⁴ stéréopentade, etc...) plusieurs groupes travaillent toujours à leur élaboration de manière efficace. Le terme polypropionate de type stéréopentade a été utilisé par Paterson afin de définir une molécule ayant cinq centres stéréogènes contigus alternant méthyles et hydroxyles.⁵ Donc, tel qu'illustré à la Figure 2, il existe 16 diastéréoisomères possibles de ces fragments en partant d'un substrat de départ possédant un centre stéréogène défini.

Figure 2. Les motifs stéréotriades et stéréopentades

Motifs stéréotriades



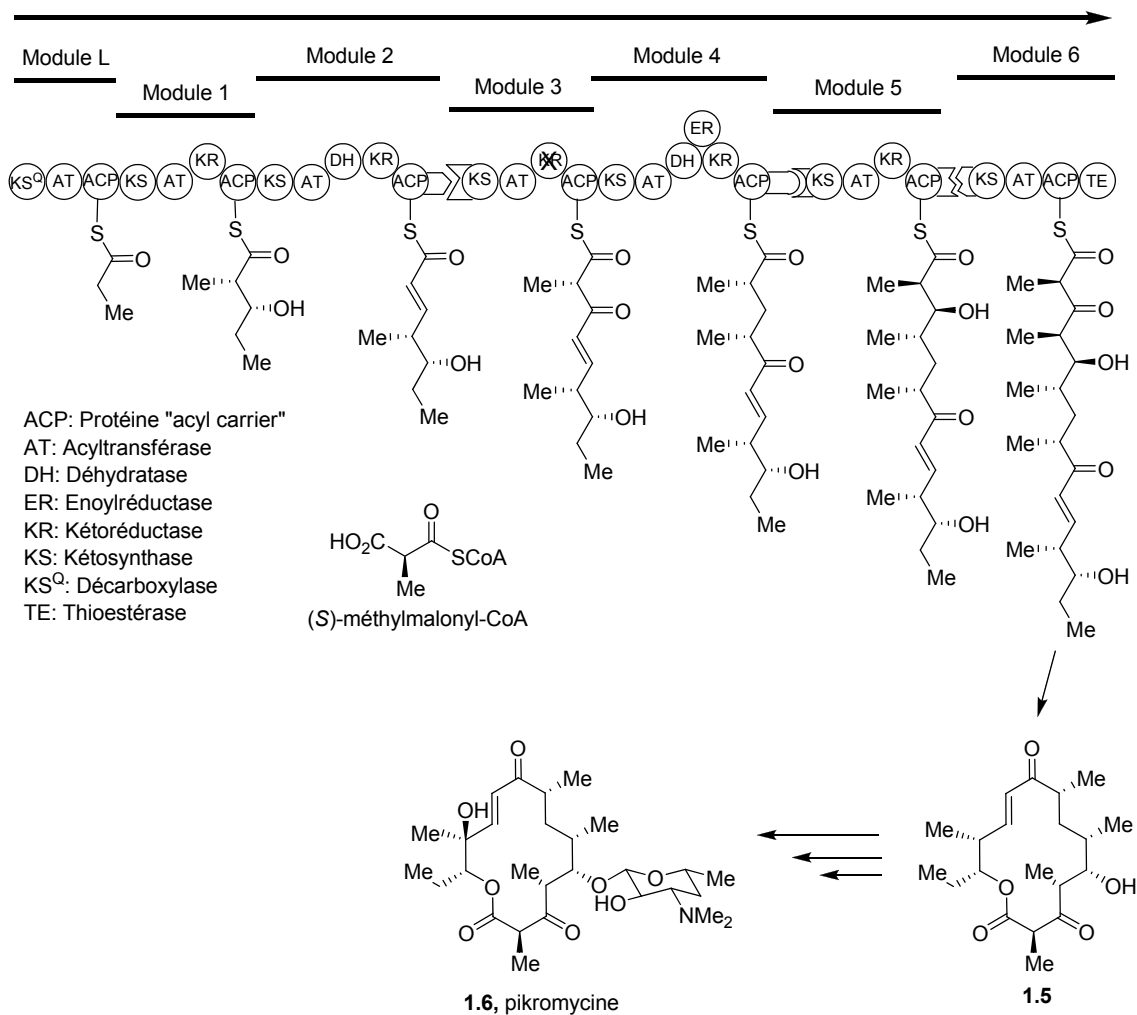
Motifs stéréopentades



1.2 Approche biosynthétique des polypropionates

La synthèse *in vivo* des polypropionates provient, entièrement ou en partie, de la biosynthèse des acides gras dans laquelle les constituants acétates et propionates (parfois butyrate) sont assemblés dans une séquence linéaire d'acylation et de réactions d'oxydation/réduction.⁶ Le Schéma 1 illustre la biosynthèse de la pikromycine **1.6** telle que rapportée par le groupe de Sherman.⁷

Schéma 1. Biosynthèse des polypropionates



Divers groupes de recherche étudient les bases biochimiques de ces biosynthèses afin de programmer la synthèse de ces molécules ou de leurs analogues. Ce champ de recherche a permis de découvrir et caractériser plusieurs enzymes reliées aux étapes importantes de la biosynthèse de polycétides. Toutefois, la complexité et le nombre d'étapes impliqués dans la biosynthèse de molécules naturelles ne permettent toujours pas de générer des quantités suffisantes de ces molécules.

1.3 Méthodes synthétiques connues pour l'élaboration des polypropionates

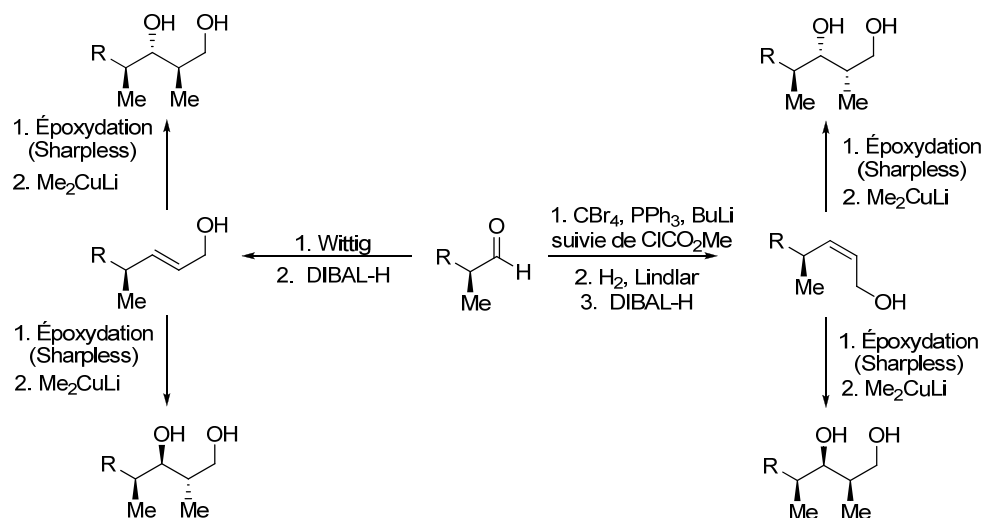
En 1956, Woodward décrivait les polypropionates comme des composés « désespérément complexes » pour le chimiste organicien.⁸ Son groupe de recherche a utilisé des intermédiaires cycliques afin de contrôler sélectivement la formation des centres stéréogènes qui, une fois transformés en molécules acycliques, ont conduit à l'érythronolide.⁹ À cette époque, Hanessian et son groupe ont attaqué la problématique de la synthèse des polypropionates en utilisant des dérivés d'hydrates de carbone pour conduire à ce type de molécule.¹⁰ Il faut noter également les travaux pionniers de Corey lors de la synthèse de l'érythronolide B durant la fin des années 1970 qui ont mené à l'émergence de plusieurs méthodologies pour arriver à l'assemblage de propionates.¹¹ Collectivement, ces recherches ont contribué grandement au développement de méthodologies conduisant à la construction de centres stéréogènes en série acyclique.

Dans les sections suivantes, certaines des méthodes synthétiques les plus efficaces impliquant des ouvertures de cycle à trois chaînons, des additions de cuprates, des condensations aldoliques, des crotylations, des condensations alléniques ou des hétéro Diels-Alder, seront discutées.¹²

1.3.1 Ouverture de cycles à trois chaînons

Une des premières approches générales a été développée par le groupe de Kishi et est illustrée au Schéma 2.¹³ Dans cette stratégie, l'aldéhyde α -chiral est transformé en alcool allylique en contrôlant la stéréochimie de l'oléfine. La réaction de Wittig¹⁴ mène à la stéréochimie (*E*) tandis que la séquence réactionnelle d'addition de Corey-Fuchs¹⁵ suivie d'une réduction dans les conditions de Lindlar mène à l'insaturation (*Z*). Par la suite, cette stratégie fait appel à la réaction développée par Sharpless grâce à laquelle il est possible de former des époxydes de manière stéréocontrôlée à partir d'alcools allyliques.¹⁶ La réaction subséquente est l'ouverture sélective de l'époxyde à l'aide de Me_2CuLi . Cette méthode s'est avérée très utile dans la synthèse de molécules complexes (lasalocide A,¹⁷ monensine,¹⁸...). Les sélectivités obtenues varient de bonnes à excellentes mais le nombre d'étape requises restreint l'utilisation de cette approche pour l'élaboration de polypropionates.^{19,20,21}

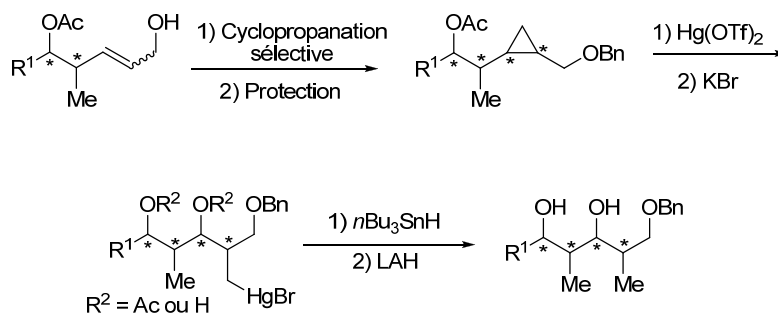
Schéma 2. Approche par époxydation et additions de cuprates de Kishi



Toujours en utilisant un intermédiaire comportant un cycle à trois chaînons, le groupe de Cossy²² a démontré l'efficacité de la séquence réactionnelle de cyclopropanation sélective sur des alcools allyliques²³ suivie d'une ouverture en

présence de mercure (Schéma 3). Le produit obtenu est par la suite traité avec l'hydruure d'étain pour donner les motifs polypropionates désirés. Malheureusement, malgré de bonnes sélectivités, des rendements faibles à plusieurs reprises ont été observés dans le développement de cette stratégie.

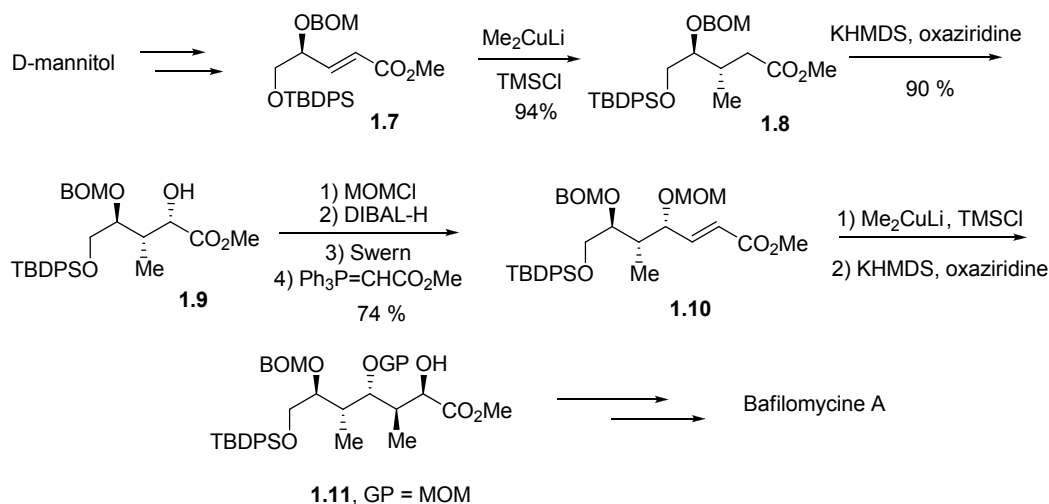
Schéma 3. Approche par cyclopropanation et oxymercuration développée par Cossy



1.3.2 Additions de cuprates

Tel que mentionné auparavant, le groupe de Hanessian a été impliqué très tôt dans le développement de méthodologies pour fabriquer les polypropionates.¹⁰ La stratégie développée récemment dans son laboratoire s'appuie sur l'induction asymétrique du substrat et un exemple est présenté au Schéma 4.²⁴ L'addition du cuprate s'effectue de manière stéréocontrôlée sur l'oléfine **1.7**, l'effet allylique-1,3 dictant la face d'attaque du réactif sur la position activée de la double liaison pour donner **1.8**. La fonctionnalité alcool est ensuite introduite en formant l'énolate correspondant et en additionnant l'oxaziridine de Davis.²⁵ Encore une fois, le contrôle provient de la conformation imposée par l'effet allylique dans l'intermédiaire émol formé *in situ*. L'itération de cette approche à partir de l'oléfine **1.10** pour le polypropionate **1.11** a été démontrée dans la synthèse élégante de la bafilomycine A₁²⁶ et a été utilisée pour l'élaboration de diverses molécules naturelles. De plus, cette stratégie efficace permet l'addition de différents cuprates (méthyle, phényle,...) menant ainsi à une diversité de structures.²⁷

Schéma 4. Stratégie des additions de cuprate développée par Hanessian



Une limitation de cette stratégie provient du fait que l'addition du cuprate se fait toujours de manière à donner le produit *anti* alors que la formation de l'alcool s'effectue de manière *syn*. Toutefois, la réaction de Mitsunobu²⁸ permet d'inverser la stéréochimie obtenue de l'alcool secondaire pour avoir accès au motif *anti*.

1.3.3 Réactions d'aldolisation

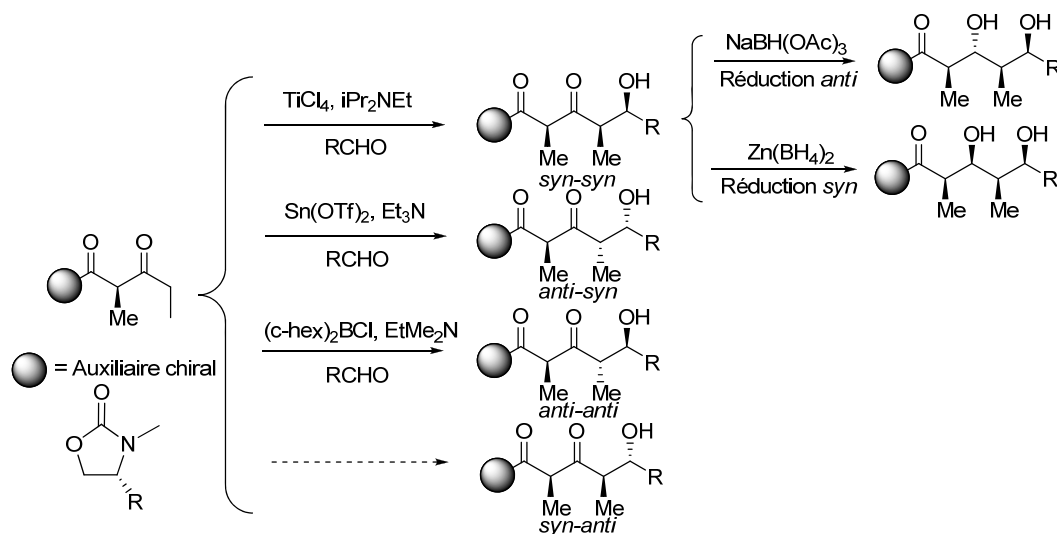
En synthèse organique, la réaction d'aldolisation est une réaction importante pour la construction de liens carbone-carbone et a été le sujet d'innombrables études visant à améliorer la diastéréosélectivité et l'énantiosélectivité conduisant ainsi au développement de plusieurs variantes à cette transformation.²⁹ On distingue principalement deux grandes classes quant à l'induction asymétrique de cette dernière; l'utilisation d'énolates ou d'électrophiles chiraux³⁰ et l'utilisation d'acides de Lewis chiraux.³¹ Ce dernier point ne sera pas abordé car son implication dans la synthèse de polypropionates est limitée.

Avant de décrire les différentes stratégies impliquant des aldolisations, il est important de définir le principe de double stéréodifférenciation.³² Ce phénomène se produit lorsque deux molécules chirales sont impliquées dans une réaction. La préférence diastéréofaciale des deux réactifs peut être agencée (*matched pair*) ou être non-agencée (*mismatched pair*).³³ Dans le cas où la condition paire agencée est présente, les interactions agissent alors de concert. Ainsi, la stéréochimie des centres chiraux sur chacune des molécules est complémentaire et d'excellentes diastéréosélectivités sont observées. À l'inverse, dans le cas d'une paire non-agencée, les sélectivités sont généralement faibles car des interactions défavorables entre ces molécules dans l'état de transition sont présentes. Les cas où la combinaison est partiellement agencée (*partially matched*) mènent à des sélectivités intermédiaires entre les deux cas précédents. Quelques exemples importants de réactions d'aldolisation impliquant la double stéréodifférenciation seront décrits dans les sections suivantes.

1.3.3.1 Les auxiliaires chiraux dérivés d'oxazolidinones

L'approche développée par Evans implique une β -céto-imide chirale qui, une fois enolisée, est additionnée sur un aldéhyde (Schéma 5).³⁴ Dans les deux premiers cas (*syn-syn* et *anti-syn*), la sélectivité est contrôlée par la stéréochimie de l'énolate-(*Z*) et par l'auxiliaire chiral qui bloque une des faces d'attaque lors de la formation des deux centres stéréogènes.³⁵ Des états de transition différents sont suggérés afin d'expliquer la différence de sélectivité selon l'acide de Lewis utilisé. Dans le cas du motif *anti-anti*, la sélectivité provient de la formation contrôlée de l'énolate-(*E*) qui mène à la relation désirée.³⁶ Une fois l'adduit d'aldolisation obtenu, ce dernier est soumis à une réduction de la cétone dirigée par l'hydroxyle conduisant ainsi au motif 1,3-*syn* ($\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$) ou 1,3-*anti* ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$). L'approche des auxiliaires chiraux d'Evans est efficace mais la synthèse d'un des motifs (*syn-anti*) est difficilement accessible par cette stratégie. Cette approche a toutefois permis la construction de plusieurs molécules naturelles au fil des ans, notamment l'oléandiolide³⁷ et la lonomycine A.³⁸

Schéma 5. Stratégie d'aldolisation à l'aide d'auxiliaires chiraux d'Evans

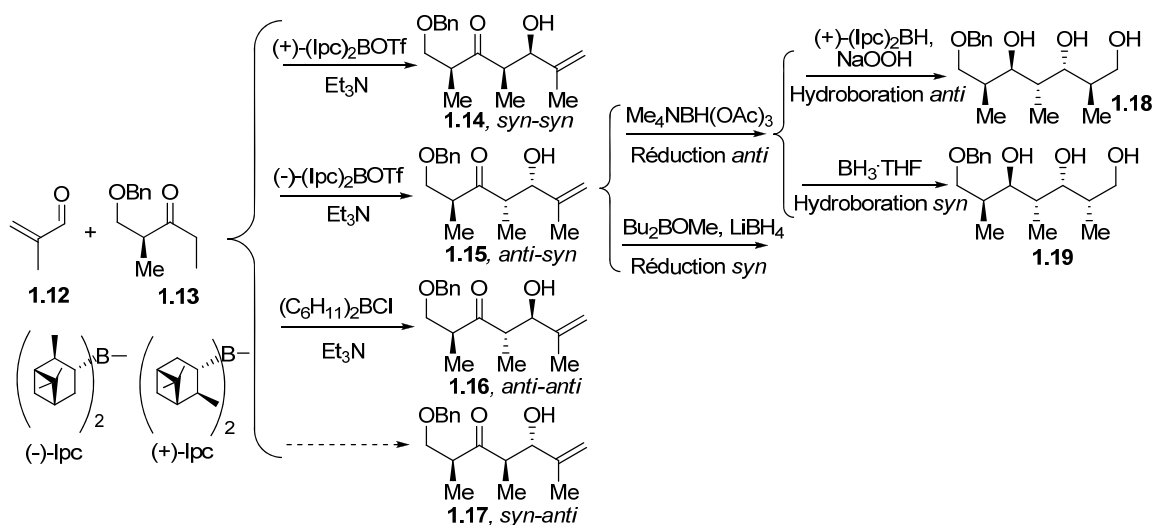


1.3.3.2 Les émol borinates chiraux

Une seconde approche a été développée par Paterson et est illustrée de façon générale au Schéma 6. Dans ce cas-ci, la chiralité est introduite suite à la formation de l'énolate-(*Z*) à partir de **1.13** en installant la copule chirale sur l'atome d'oxygène.⁵ L'addition sur l'aldéhyde α,β -insaturé **1.12** permet la génération des produits *syn-syn* et *anti-syn* et est basée sur un contrôle dit « par le réactif ».³⁹ Selon l'énantiomère de diisospinocamphéyle utilisé, soit le (*R*) ou le (*S*), il est possible de générer les diastéréoisomères **1.14** et **1.15**. Par ailleurs, l'utilisation du chlorure de dicyclohexylborane et de la Et_3N permet de générer l'énolate *E* lors de l'énolisation de la cétone **1.13**. Ce dernier s'additionne sélectivement sur l'aldéhyde **1.12** afin de générer le produit *anti-anti* **1.16**.⁴⁰ Tout comme avec les auxiliaires d'Evans, la génération du motif *syn-anti* n'est pas possible. Cette approche implique, par la suite, différentes réactions stéréosélectives, soit une réduction du carbonyle dirigée par l'hydroxyle suivie d'une hydroboration sélective pour former les stéréopentades correspondantes telles que les motifs **1.18** et **1.19**.⁴¹ Paterson a démontré qu'à partir

d'une approche bidirectionnelle, il était possible d'obtenir les 4 autres motifs polypropionates de type stéréopentade dérivés du motif *syn-anti* **1.17** en utilisant différentes transformations moins sélectives. Cette stratégie a également été importante pour l'élaboration de plusieurs molécules bioactives comme l'oléandolide⁴² et la scytophycine C.⁴³

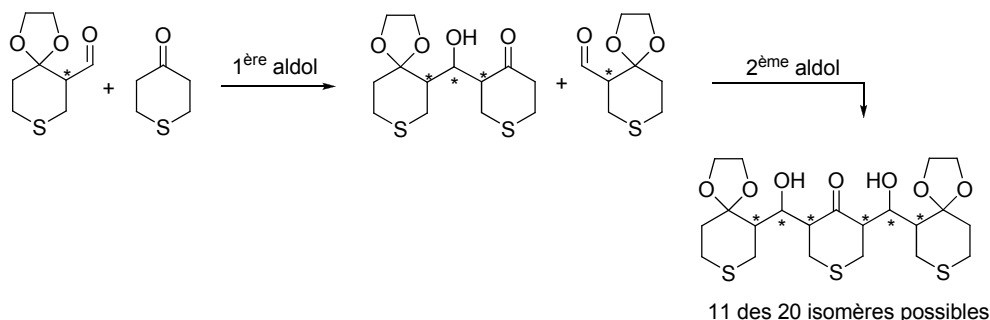
Schéma 6. Stratégie d'aldolisation à l'aide des émol borinates chiraux de Paterson



1.3.3.3 Les thiopyranes cycliques

Le groupe de Ward, quant à lui, s'est attardé sur l'étude des réactions d'aldolisation impliquant des sulfures cycliques tels qu'illustrés au Schéma 7.⁴⁴ Ces derniers ont l'avantage d'augmenter la rigidité de la molécule afin de donner de meilleures sélectivités. La facilité relative à enlever le soufre par la suite en font des squelettes intéressants à utiliser en synthèse. La formation des propionates de type stéréotriade a été accomplie efficacement lors de la première aldolisation.⁴⁵ La seconde aldolisation s'est avérée beaucoup plus difficile, les sélectivités variant énormément. Tout de même, plus de la moitié des hexapropionates possibles (11 sur 20) ont pu être isolés par cette méthodologie qui demeure relativement complexe.

Schéma 7. Stratégie générale d'aldolisation à l'aide des thiopyranes cycliques de Ward



1.3.4 Réactions de crotylation

Les premiers exemples de réactions de crotylation ont été rapportés par le groupe de Keck.⁴⁶ Ce dernier avait démontré qu'il était possible d'additionner un réactif de type crotylstannane sur des aldéhydes en présence d'un acide de Lewis. Les limitations observées lors de la synthèse de certains motifs ont inspiré d'autres groupes à développer de nouvelles approches. Les prochaines sections traiteront des méthodes de crotylation étant reconnues comme les plus efficaces.⁴⁷

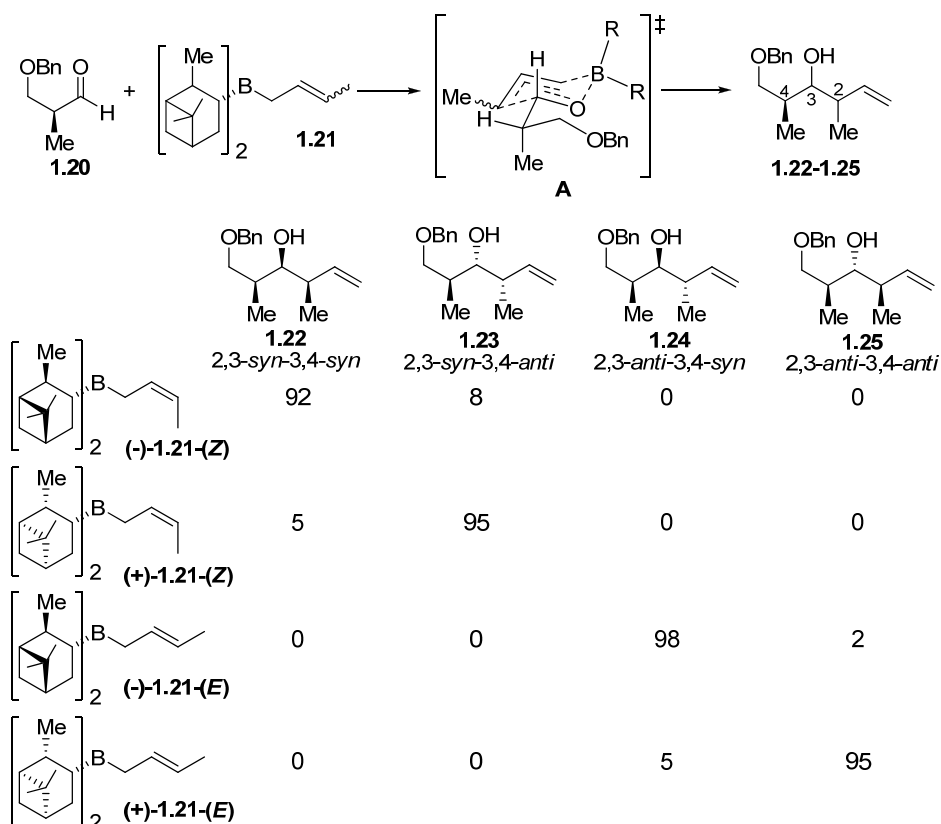
1.3.4.1 Les crotylboranes

Une des approches classiques de crotylation asymétrique pour la synthèse de propionates a été développée par H.C. Brown, lauréat du prix Nobel en 1979.⁴⁸ Le Schéma 8 résume les résultats obtenus lors de l'addition de β -crotyldiisopinocamphéylborane chiral **1.21**, dérivé du (-) et (+)- α -pinène, sur l' α -méthyl- β -alkoxy aldéhyde **1.20** pour la synthèse sélective des propionates.

Des états de transition cycliques à six chaînons de type Zimmerman-Traxler⁴⁹ impliquant la complexation du bore avec l'aldéhyde ont été suggérés pour rationaliser

les sélectivités obtenues (Schéma 8, état de transition **A**). La conformation et le positionnement dans l'espace de la partie chirale attachée au crotylborane dictent la face d'attaque de l'aldéhyde tandis que la stéréochimie de l'alcène du nucléophile détermine la stéréochimie relative en C2-C3. Cette méthode est sélective mais elle nécessite la synthèse *in situ* d'un réactif relativement instable, l'isomérisation de la double liaison pouvant se produire à basse température.

Schéma 8. Résultats obtenus lors de crotylboration de Brown pour la synthèse des propionates stéréotriades

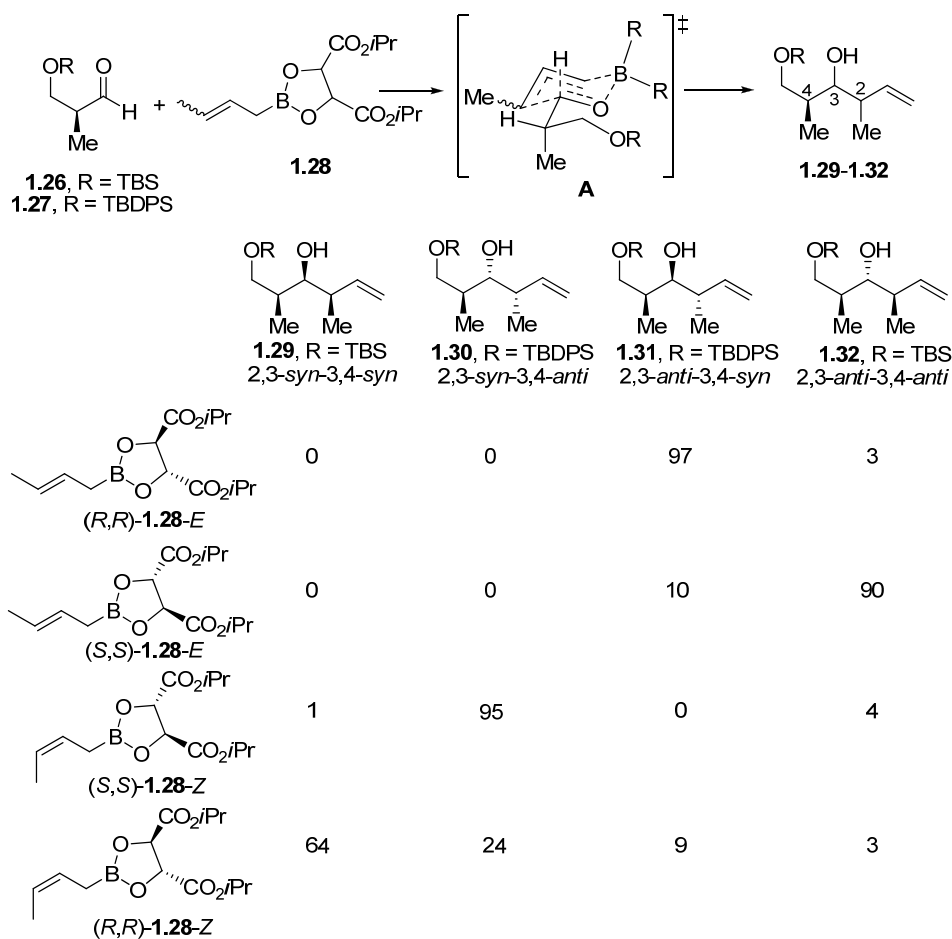


1.3.4.2 Les crotylboronates

Quelques années plus tard, le groupe de Roush a publié une méthode utilisant plutôt des crotylboronates, ces derniers étant plus stables que les crotylboranes (Schéma 9).⁵⁰ Dans ce cas-ci, la chiralité du réactif provient du dérivé de type tartrate.

Tout comme dans le cas de Brown, des états de transition de type Zimmerman-Traxler⁴⁹ sont proposés pour expliquer les sélectivités obtenues. Des situations de paires non-agencées sont évoquées pour expliquer les sélectivités plus faibles obtenues avec l'aldéhyde **1.26** et le boronate (*R,R*)-**1.28**-(*Z*). Cependant, bien que moins réactive, cette approche a l'avantage d'être plus facile à effectuer en laboratoire que les crotylboranes de Brown.

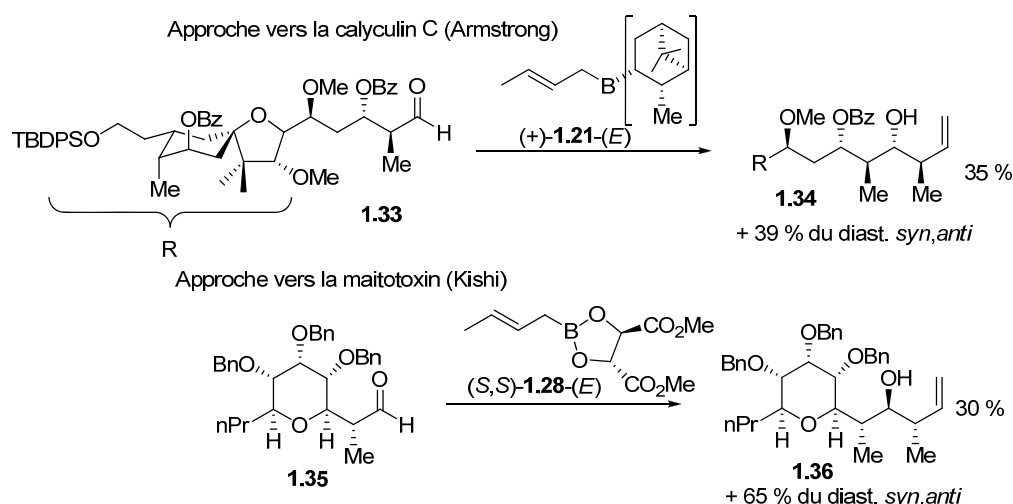
Schéma 9. Résultats obtenus lors de crotylboration de Roush pour la synthèse des propionates stéréotriades



Malgré la grande utilité des deux stratégies préalablement décrites, leur efficacité et leur prédictibilité lors de réactions impliquant des aldéhydes complexes sont réduites. En effet, il est difficile de prévoir les sélectivités dans ces cas-ci et plusieurs situations

ont démontré ces limitations dans le cadre de synthèses totales (Schéma 10). Dans son approche pour la synthèse de la calyculin C, le groupe d'Armstrong a réalisé que la synthèse du motif *anti-anti* **1.34** était plus difficile que prévue.⁵¹ L'addition du réactif chiral (+)-**1.21-(E)** sur l'aldéhyde **1.33** a mené à un mélange de diastéréoisomères sans sélectivité notable. La synthèse du motif 2,3-*anti*-3,4-*anti* est reconnu comme étant difficile d'accès, une situation de paire non-agencée à l'état de transition étant généralement impliquée.³ Le groupe de Kishi s'est également heurté à une réaction de crotylation avec le crotylboronate de Roush qui a mené à des sélectivités décevantes impliquant l'aldéhyde **1.35**.⁵² L'utilisation de crotylboranes ou de crotylboronates sur des aldéhydes complexes (tels les aldéhydes de type stéréotriade de la Figure 2) étant peu efficace, d'autres approches ont été envisagées afin de construire les propionates de type stéréopentade.

Schéma 10. Situations « mismatch » observées lors de synthèses totales

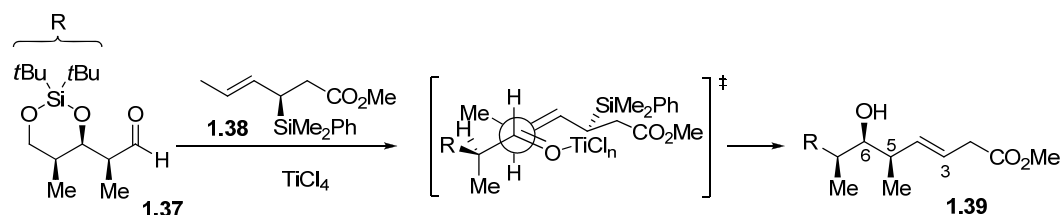


1.3.4.3 Les crotylsilanes

Une des premières approches itératives complémentaires impliquant une réaction de type crotylation à été développée par le groupe de Panek. Ce dernier s'est concentré à apporter des améliorations aux méthodologies existantes par une modification du nucléophile. Il a initialement démontré l'efficacité des crotylsilanes chiraux lors

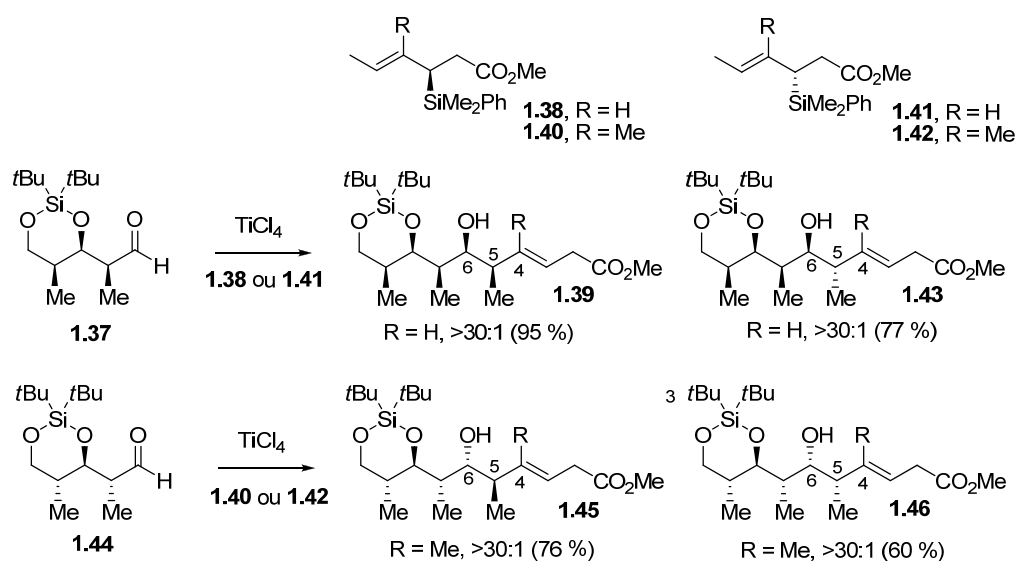
d'additions sur des aldéhydes complexes (Schéma 11).⁵³ Les produits 5,6-*syn* ont été obtenus et expliqués à l'aide du modèle ouvert Felkin-Anh⁵⁴ et la chiralité du réactif a permis de contrôler la relation stéréochimique des centres en C5 et C6.

Schéma 11. Modèle postulé lors de la séquence itérative développée par Panek



Le Schéma 12 démontre la versatilité de son approche avec les résultats obtenus lors de l'itération de la séquence avec les crotylsilanes **1.38**, **1.40**, **1.41** et **1.42** sur les α-méthyl-β-alkoxy aldéhydes chiraux correspondants. Cette stratégie a permis l'élaboration de quatre motifs de manière sélective sur les 16 possibles. À ce jour, cette approche n'a pas conduit à l'obtention de tous les motifs de type stéréopentade.

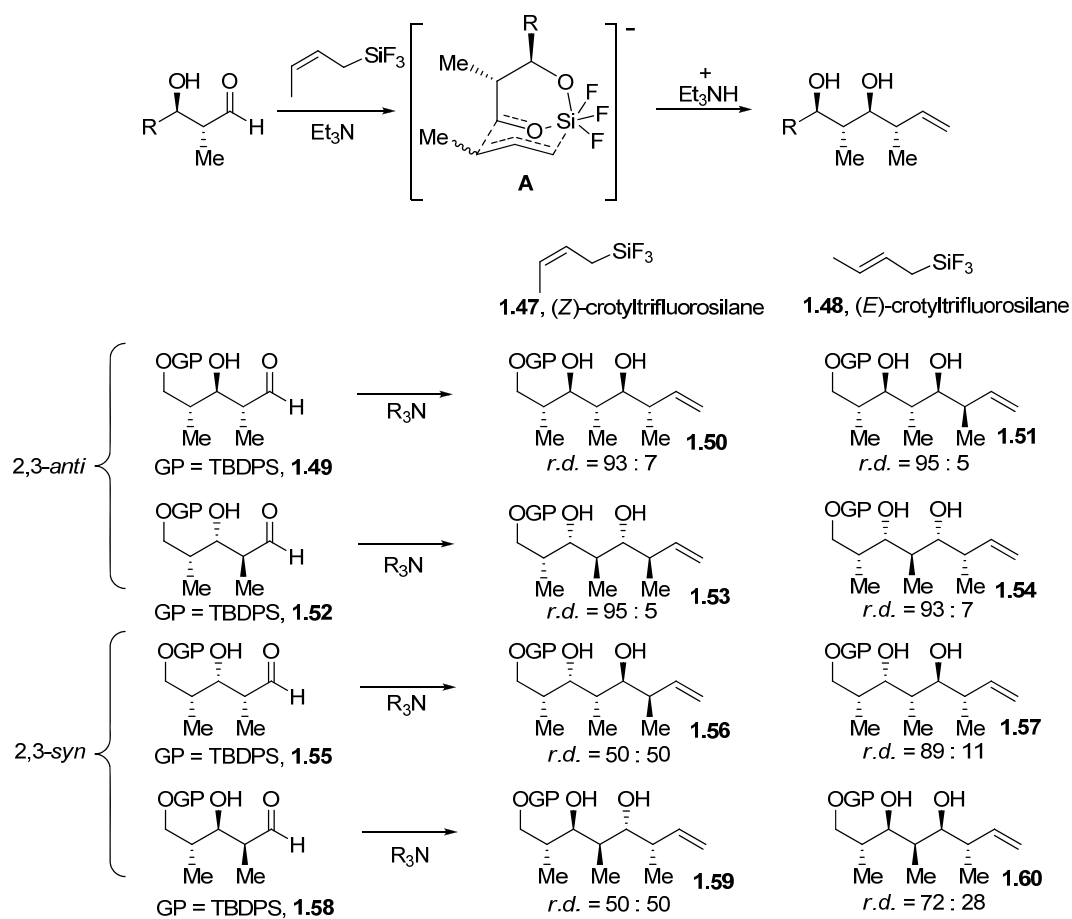
Schéma 12. Addition des crotylsilanes de Panek sur les α-méthyl-β-alkoxyaldéhyde chiraux correspondants **1.37** et **1.44**



1.3.4.4 Les crotyltrifluorosilanes chiraux

Plus tard, Roush a rapporté une nouvelle étude pour l'obtention de motifs stéréopentades utilisant, cette fois-ci, des crotyltrifluorosilanes.⁵⁵ Tel que démontré au Schéma 13, l'addition de (*Z*)- ou (*E*)-crotyltrifluorosilanes (**1.47** ou **1.48**) sur les α -méthyl- β -alkoxyaldéhydes chiraux ont permis d'obtenir plusieurs motifs de façon hautement sélective.

Schéma 13. Addition des (*Z*)- ou (*E*)-crotyltrifluorosilanes de Roush sur les α -méthyl- β -alkoxyaldéhydes chiraux correspondants

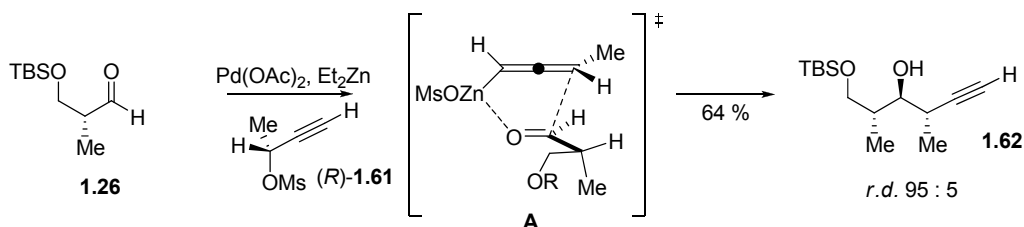


Les réactions de crotyltrifluorosilane sur les 2,3-*anti* aldéhydes **1.49** et **1.52** furent très sélectives pour la formation de **1.50**, **1.51**, **1.53** et **1.54**. L'état de transition **A** à six chaînons a été proposé par Roush (Schéma 13) afin d'expliquer les sélectivités de ces substrats. Initialement, le nucléophile s'additionne sur l'atome de silicium, formant une espèce silicate pentacoordinnée avant de réagir avec le carbonyle adoptant ainsi une géométrie octaédrique (silicium hexacoordinné). Par contre, les ratios et rendements pour les réactions avec les 2,3-*syn* aldéhydes **1.55** et **1.58** sont, quant à eux, très faibles. Ces réactions, sous un contrôle paire non-agencée, impliquent un état de transition différent de celui décrit en **A**. Roush propose que le facteur principal du comportement stéréodivergent entre les 2,3-*anti* et les 2,3-*syn* aldéhydes avec les crotyltrifluorosilanes provient des interactions non-liantes et du degré de tension à l'état de transition bicyclique **A**. Les faibles sélectivités, avec les aldéhydes 2,3-*syn*, sont plutôt rationalisées par des états de transition de type Zimmerman-Traxler.⁴⁹

1.3.5 Réactions de condensation d'allènes métalliques

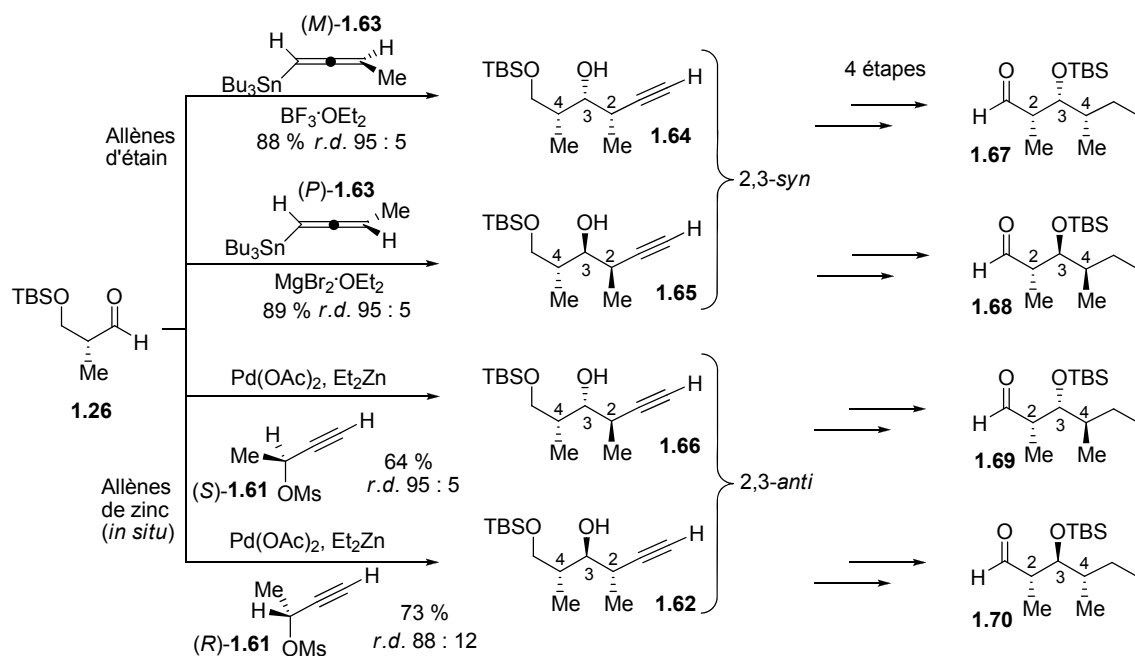
Le groupe de Marshall s'est attardé sur l'addition d'allènes métalliques énantiomériquement enrichis sur des α -méthyl- β -alkoxy aldéhydes afin de générer les propionates.⁵⁶ Le Schéma 14 illustre la sélectivité impressionnante obtenue pour arriver à la synthèse du motif 2,3-*anti*-3,4-*anti* **1.62**.⁵⁷ Marshall propose que ce motif ayant une relation 2,3-*anti* soit obtenu par contrôle du réactif selon un état de transition cyclique à six chaînons (voir modèle **A**).

Schéma 14. Modèle proposé par Marshall lors de l'addition de l'allènezincique (*R*)-**1.61** sur l'aldéhyde **1.26**



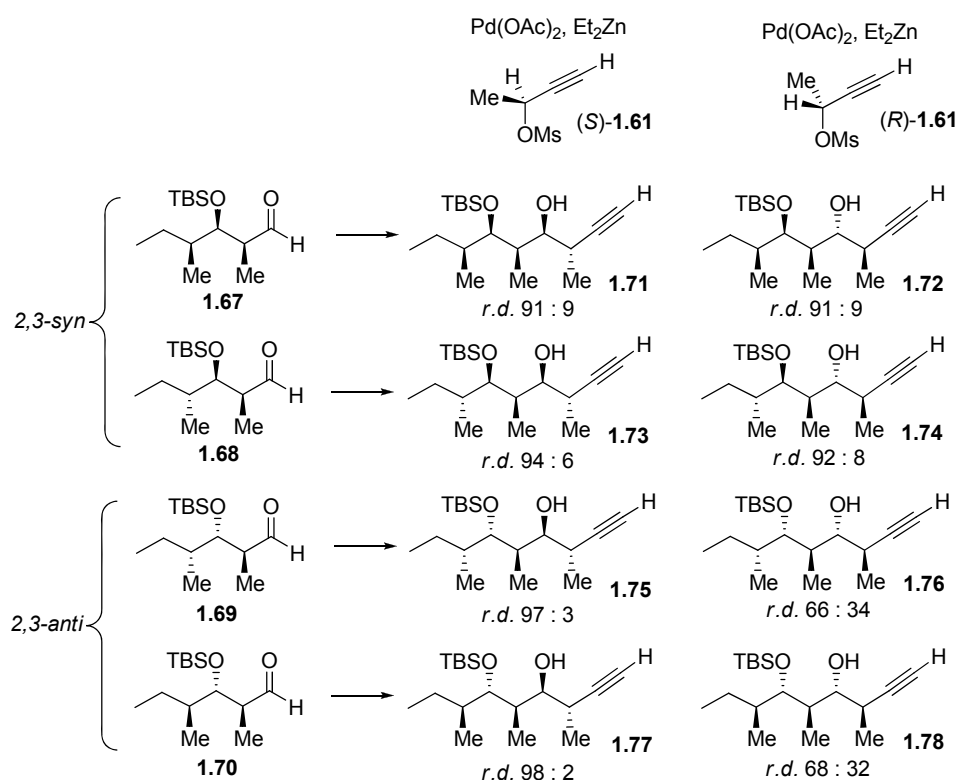
Il a étendu son approche à la synthèse des quatre motifs propionates de type stéréotriade (Schéma 15). Les allènes d'étain (*M*)-**1.63** et (*P*)-**1.63** ont été utilisés afin de générer les motifs 2,3-*syn* **1.64** et **1.65**. Les différents états de transition pour expliquer les sélectivités obtenues dans ces deux premiers cas sont dits acycliques et s'expliquent par les modèles Felkin-Anh⁵⁴ (produits *syn*) et Cram-Chélate⁵⁸ (produits *anti*), deux modèles d'induction qui seront discutés en détail plus loin. Le motif 2,3-*anti*-3,4-*syn* **1.66** a été synthétisé de manière analogue au motif 2,3-*anti*-3,4-*anti* **1.62** (Schéma 14) en utilisant l'autre énantiomère du mésylate propargylique (*S*)-**1.61**.⁵⁹ Les sélectivités impressionnantes obtenues dans les deux modes d'activation démontrent ainsi l'importance de cette approche.

Schéma 15. Condensations d'allènes d'étain et de zinc sur l' α -méthyl- β -alkoxy aldéhyde **1.26** pour la synthèse des propionates stéréotriades



Pour la synthèse de polypropionates de type stéréopentade, la méthodologie de Marshall est basée sur une séquence itérative impliquant les aldéhydes **1.67** à **1.70**.⁶⁰ L'alcool libre est protégé (TBSOTf, 2,6-lutidine), la fonction alcyne est réduite (H_2 , Pt-C) et l'alcool silylé primaire est déprotégé sélectivement (PPTS), puis est transformé en aldéhyde (conditions de Swern⁶¹ ou Dess-Martin⁶²).

Schéma 16. Condensations d'allènes de zinc sur les α -méthyl- β -alkoxy aldéhydes pour la synthèse des propionates stéréopentades

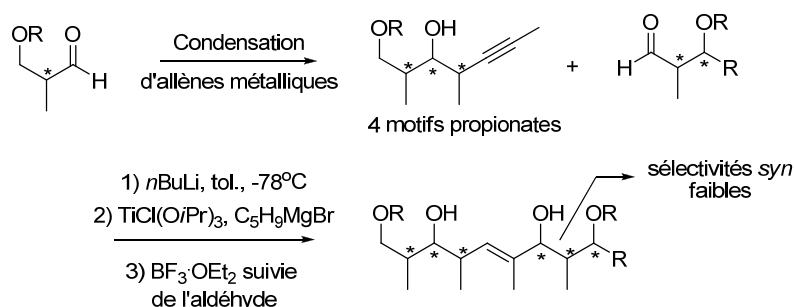


Le Schéma 16 résume les différents résultats obtenus. Les produits **1.71**, **1.72**, **1.73** et **1.74** dérivés des aldéhydes 2,3-syn sont obtenus avec un bon contrôle, provenant de cas paires partiellement agencées (*partially matched*). Avec les aldéhydes 2,3-anti **1.69** et **1.70**, la réaction avec le mésylate (S)-1.61 (ou le (M)-allènezincique) est très sélective et mène à la formation pratiquement exclusive des polypropionates de type stéréopentade **1.75** et **1.77** (*matched pair*). Par contre, la sélectivité médiocre pour les

deux autres polypropionates **1.76** et **1.78** s'explique par une interaction défavorable (*mismatched pair*) lors de l'addition du (*P*)-allènezincique sur les aldéhydes 2,3-*anti*. C'est lors de cette itération que les cas de paires non-agencées sont observés et, à ce jour, cette méthodologie est efficace pour la synthèse de 8 des 16 motifs polypropionates de type stéréopentade.

Plus récemment, le groupe de Micalizio a développé une approche utilisant la stratégie de condensations alléniques telles que décrit au Schéma 15 pour construire les motifs propionates de façon stéréosélective.⁶³ Le Schéma 17 illustre, de manière générale, la seconde étape de sa stratégie qui se distingue par sa rapidité pour l'élaboration de molécules complexes contenant une séquence polypropionate. Dans cet ouvrage, Micalizio a démontré l'excellente régiosélectivité de la réaction de couplage. Cette dernière, effectuée en présence de triisopropoxyde de chlorure de titane et du chlorure de cyclopentylmagnésium, a permis de mener au motif polypropionate avec des rendements satisfaisants (42 à 70%). Par contre, les sélectivités en faveur du produit Felkin-Anh (*syn*) sont relativement faibles (1.5 : 1 à 4 : 1).

Schéma 17. Approche par couplage d'alcyne sur des aldéhydes de Micalizio



1.3.6 Réactions de cycloaddition (Diels-Alder et 1,3-dipolaire)

Différents groupes ont élaboré des motifs polypropionates en utilisant comme réaction-clé une cycloaddition. L'intérêt particulier pour les réactions de Diels-Alder,

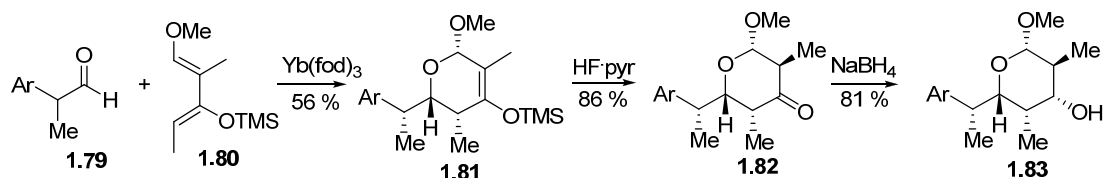
entre autre, provient du fait que des produits complexes avec plus de 4 stéréocentres peuvent être créés de manière sélective.⁶⁴

Danishefsky a rapporté une des premières tentatives pour la fabrication de polypropionates via une méthodologie d'hétéro-Diels-Alder. Tel qu'illustré au Schéma 18, il s'est attardé sur l'unité pyrane comportant une chaîne polypropionate, un motif récurrent dans plusieurs molécules naturelles (monensine,⁶⁵ zincophorine,⁶⁶ etc...). L'approche proposée pour la monensine implique une hétéro-Diels-Alder entre l'aldéhyde **1.79** et le diène tétrasubstitué **1.80** pour donner le dihydropyrane **1.81**. Après quelques opérations, ce dernier est transformé pour obtenir le synthon **1.83**, un pyrane contenant l'unité polypropionate désirée. Dans le cas de la zincophorine, la synthèse du motif *anti-anti-anti-anti-syn* **1.87** est remarquable bien que peu sélective. Dans cette synthèse, quelque peu similaire à celle de la monensine, l'ouverture du cycloadduit **1.86** a permis de générer la molécule acyclique difficilement accessible par d'autres méthodologies.

Schéma 18. Approche par hétéro-Diels-Alder de Danishefsky pour l'élaboration des polypropionates **1.83** et **1.87**

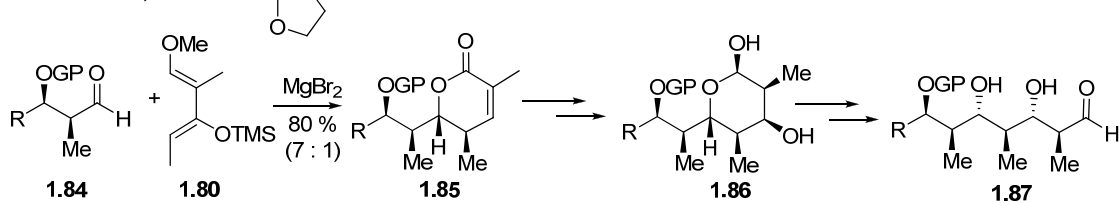
Approche vers la synthèse de la monensine

Ar = 3,4,5-triméthoxyphényle



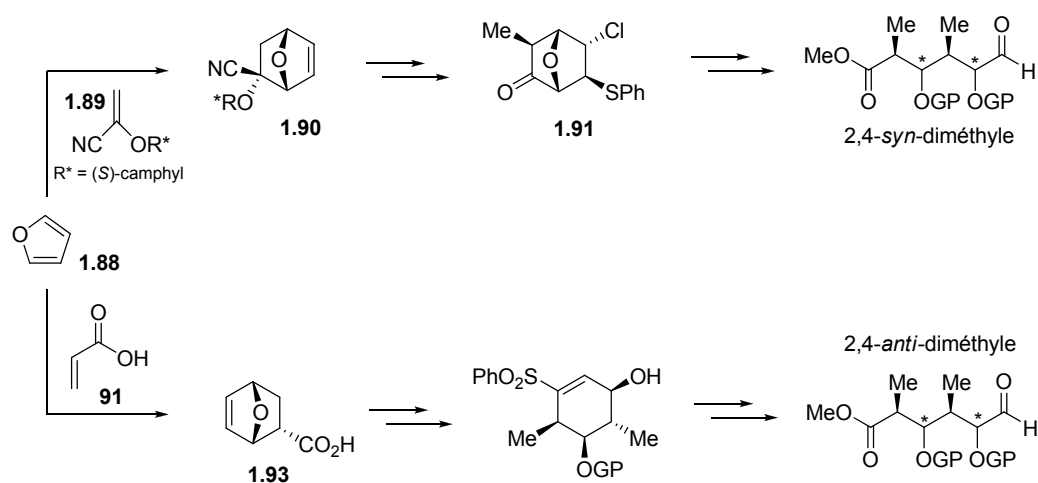
Approche vers la synthèse de la zincophorine

GP = BOM, R =



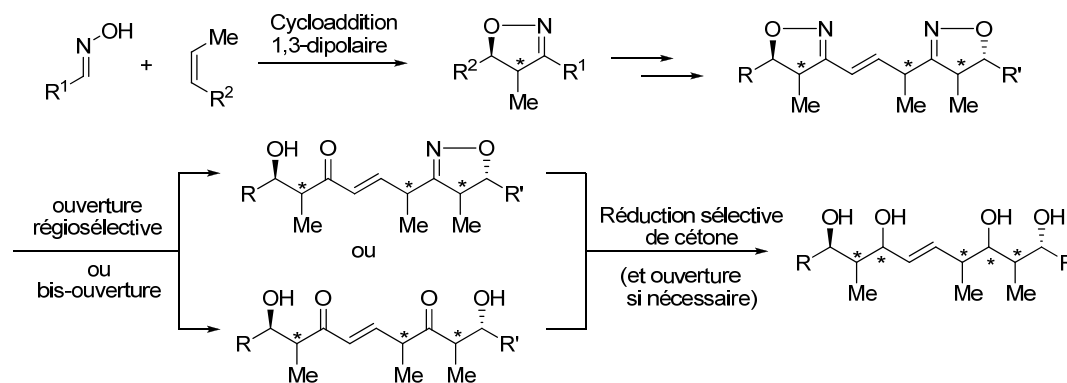
Plus récemment, le groupe d'Arjona a effectué une étude systématique afin de synthétiser les huit motifs possibles de type stéréotétrade.⁶⁷ L'approche utilisée implique également une réaction de Diels-Alder comme étape-clé. Les quatre stéréotétrades diastéréoisomériques 2,4-*syn*-diméthyle ont été fabriquées à partir du produit de la cycloaddition entre le furane **1.88** et le (-)-2-camphyloxyacrylonitrile **1.89**. Plusieurs étapes, dont certaines avec des sélectivités moyennes, sont ensuite nécessaires pour arriver aux motifs polypropionates. Les quatre autres stéréotétrades diastéréoisomériques 2,4-*anti*-diméthyle sont élaborées de façon similaire à partir de **1.93**, ce dernier obtenu à partir d'une cycloaddition entre le furane **1.88** et l'acide acrylique **1.92**. Par la suite, dix étapes sont nécessaires afin d'obtenir le cyclohexène correspondant protégé. Quelques transformations supplémentaires, incluant une ozonolyse et une inversion de Mitsunobu,²⁸ ont mené aux quatre isomères désirés. Malgré que plusieurs transformations fastidieuses soient impliquées pour la synthèse des polypropionates, cette étude systématique a l'avantage que les produits obtenus peuvent être allongés de manière chimiosélective.

Schéma 19. Approche de Diels-Alder d'Arjona pour l'élaboration des polypropionates de type stéréotétrade



Une stratégie basée sur une cycloaddition 1,3-dipolaire a été rapportée par le groupe Carreira.⁶⁸ Le Schéma 20 illustre de manière générale cette stratégie impliquant un oxime (précurseur de l'oxyde nitrile) et un alcène disubstitué. Les cycloadduits ont été obtenus avec de bonnes sélectivités. Plus récemment, il a démontré l'utilité de ces derniers en synthétisant différents motifs polypropionates.⁶⁹ Dans cette stratégie, plusieurs manipulations sont nécessaires et la synthèse de motifs polypropionate de type stéréopentade (cinq centres stéréogènes contigus) n'a pas été démontrée.

Schéma 20. Approche de type cycloaddition 1,3-dipolaire de Carreira pour l'élaboration de polypropionates complexes



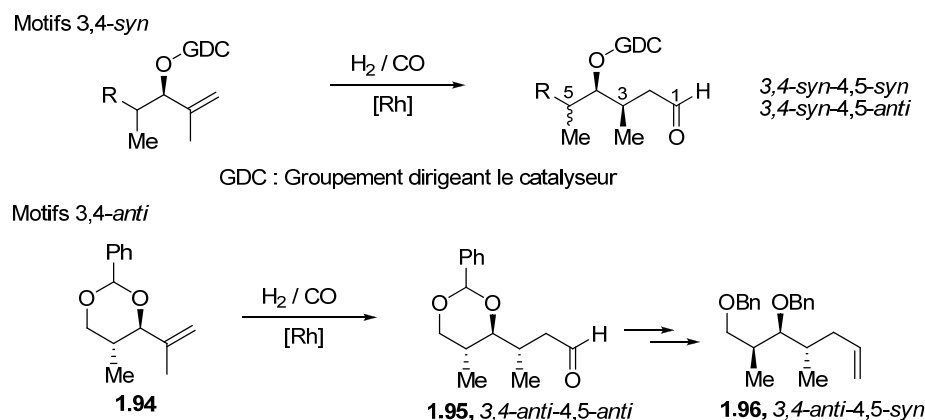
À ce jour, les stratégies basées sur des réactions de cycloaddition ne sont pas considérées comme aussi efficaces que les méthodologies décrites précédemment pour fabriquer les motifs de type stéréopentade.⁷⁰ Comme la formation d'un produit cyclique est impliquée, plusieurs manipulations sont nécessaires pour arriver à la synthèse de molécules acycliques telles que des polypropionates.

1.3.7 Réactions catalysées par des métaux

Au cours des dernières années, l'émergence des métaux a inspiré différents groupes de recherche pour élaborer des motifs polypropionates. Breit a démontré l'utilité des réactions d'hydroformylation catalysée par le rhodium pour accéder aux différents motifs.⁷¹ Malgré que cette stratégie donne difficilement accès au motif 3,4-

anti-4,5-*syn* **1.96**, l'utilité de cette dernière est considérable car les produits obtenus peuvent être facilement fonctionnalisés dans les deux sens. Il a appliqué cette méthodologie à l'élaboration du fragment C5-C11 de la bafilomycine A.

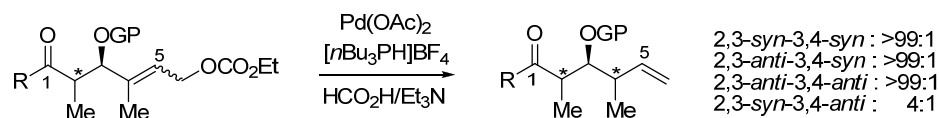
Schéma 21. Approche utilisant une réaction catalysée par le rhodium



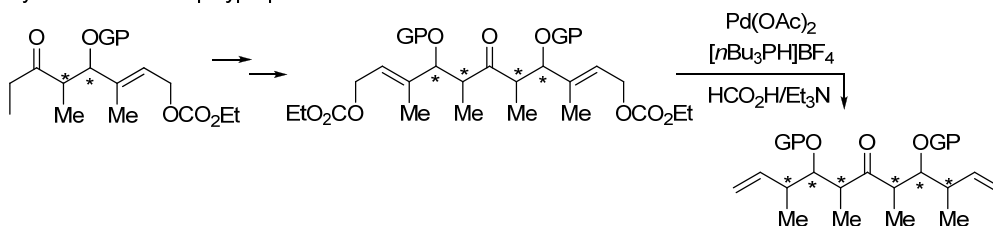
Récemment, le professeur Lautens a publié une séquence très efficace impliquant une réaction diastéréosélective de réduction de divers carbonates allyliques catalysée par le palladium (Schéma 22). Cette stratégie permet l'élaboration sélective de trois des quatre motifs propionates de type stéréotriade tandis que l'accès au motif 2,3-*syn*-3,4-*anti* est relativement plus difficile (4 : 1).⁷² Selon les auteurs, plusieurs facteurs semblent être impliqués dans le contrôle de l'issue stéréochimique de la réaction. Par conséquent, un modèle complet pour expliquer le comportement de la réaction n'est toujours pas défini. Tout de même, ils ont démontré l'utilité de cette approche pour l'élaboration de certains motifs polypropionates plus complexes.

Schéma 22. Approche utilisant une réaction catalysée par le palladium

Synthèse de motifs propionates



Synthèse de motifs polypropionates



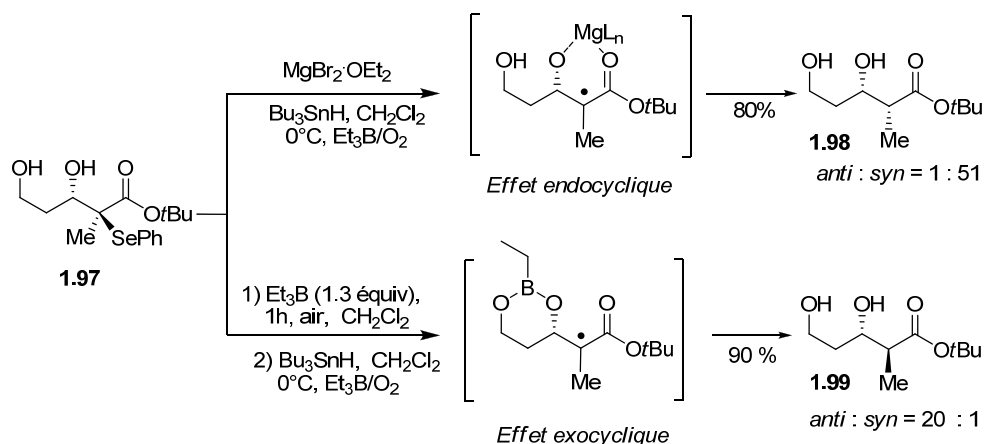
1.4 Perspectives de recherches

Les méthodes décrites auparavant ont mené à de nombreuses découvertes en synthèse asymétrique au fil des années. Malgré tout, il est impressionnant de noter qu'à ce jour *aucune méthodologie n'est efficace pour la synthèse générale, directe et sélective des 16 motifs polypropionates de type stéréopentade* (Figure 2). Il reste donc matière à contribution dans ce domaine et nous avons envisagé de prendre avantage de la chimie des radicaux libres afin de réaliser cet objectif.

Depuis plusieurs années, notre groupe travaille sur l'élaboration de réactions stéréosélectives impliquant des intermédiaires radicalaires à partir de substrats acycliques. Avant les années 1990, ce type de transformations à partir de radicaux libres aurait été difficilement envisageable⁷³ mais nos recherches, combinées à celles de groupe tels que ceux de Porter,⁷⁴ Giese⁷⁵ et Curran⁷⁶ ont permis d'apporter diverses voies de synthèse stéréosélective en utilisant ces espèces réactives. Parmi celles-ci, une des découvertes marquantes est celle qu'un radical adjacent à un ester et à un centre stéréogène ayant un hétéroatome pouvait subir une réduction par transfert d'hydrogène de façon hautement stéréosélective.⁷⁷

Dans le contexte de l'élaboration de motifs propionates, nous avons également découvert l'importance des acides de Lewis (Schéma 23).⁷⁸ La réduction de l' α -phénylsélénure- β,δ -bis-hydroxyester **1.97** en présence d'un acide de Lewis de magnésium ($\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$) a mené au produit 2,3-*syn* **1.98** sous un contrôle dit « endocyclique » tandis qu'un acide de Lewis dérivé du bore a conduit au produit 2,3-*anti* **1.99** sous un contrôle dit « exocyclique ». Ces notions seront discutées en détail dans le chapitre 2.

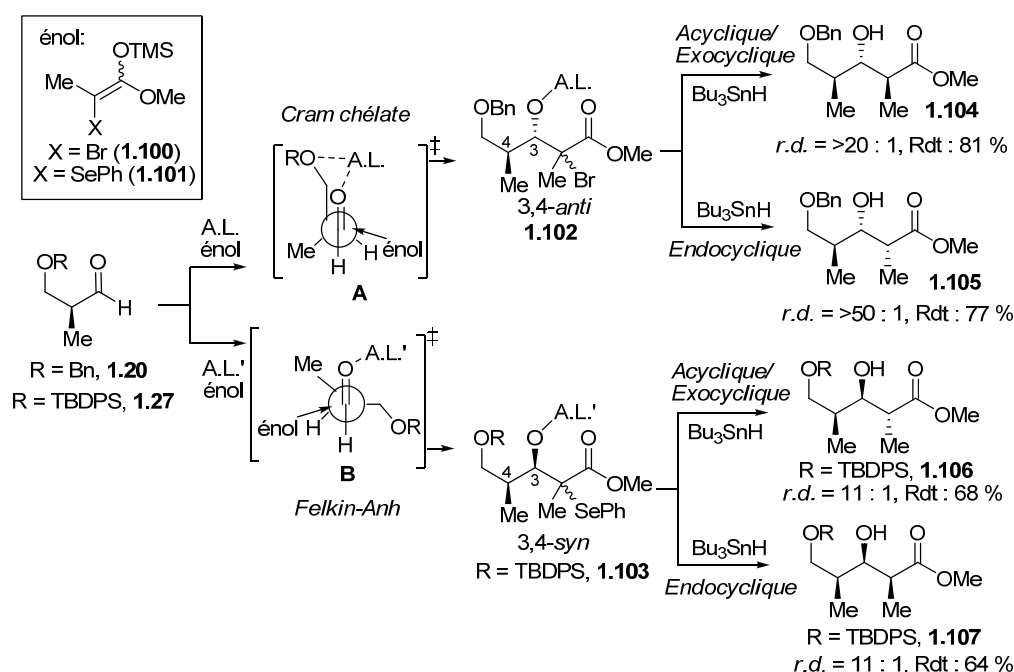
Schéma 23. Importance de l'acide de Lewis lors de la réduction de α -phénylsélénure- β,δ -bis-hydroxyesters



Notre stratégie, ayant comme objectif la synthèse des motifs polypropionates de type stéréopentade, est basée sur une réaction de Mukaiyama stéréocontrôlée et couplée à une réduction d'un intermédiaire radicalaire, tel qu'illustré au Schéma 24. La première étape, pour la synthèse des précurseurs radicalaires, implique que les acides de Lewis seraient à nouveau l'élément-clé dans le déroulement stéréosélectif de la réaction. Ainsi, en additionnant un énolate hautement encombré avec un lien pouvant être brisé homolytiquement (**1.100** ou **1.101**) sur l' α -méthyl- β -hydroxyaldéhyde chiral correspondant, il a été possible de former les différents diastéréoisomères.^{79,80} Les modèles **A** et **B** expliquent les sélectivités obtenues. Le contrôle dit Cram-chélate par les acides de Lewis bidentates mène à la formation des produits 3,4-*anti* **1.102** tandis que la monoactivation par le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ mène à ceux ayant la relation 3,4-*syn* (**1.103**). Il est important de mentionner l'importance du groupement protecteur sur l'alcool en

position β du produit de départ. Nous avons démontré qu'en présence d'un groupement protecteur silylé encombré (**1.27**, R = TBDPS), le ratio favorisant la formation du produit Felkin-Anh⁵⁴ ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) était considérablement augmenté. La séquence de réaction de Mukaiyama et de réduction radicalaire peut être effectuée dans un processus en tandem un seul pot et les résultats obtenus sont excellents, rendant cette méthodologie attrayante pour la construction des motifs **1.104** à **1.107**.

Schéma 24. Synthèse des 4 motifs propionates stéréotriades par une approche en tandem d'aldolisation de Mukaiyama suivie d'une réduction radicalaire

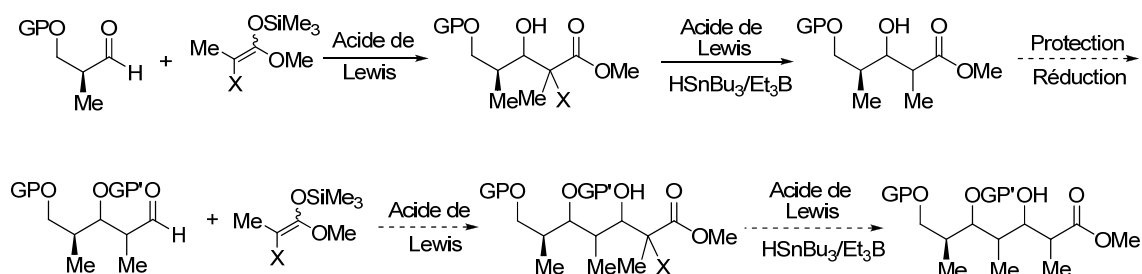


Le point le plus important dans notre méthodologie est que la stéréochimie des nouveaux centres chiraux est complètement contrôlée par le substrat. Des deux centres stéréogènes contigus formés lors de l'aldolisation de Mukaiyama, la stéréochimie en C2 est sans importance car ce dernier sera réduit de façon radicalaire via un intermédiaire planaire. Par conséquent, la stéréochimie de l'énolate n'influence pas la sélectivité, ce qui constitue une avancée décisive par rapport aux autres méthodologies précédemment décrites. Ces énonates, ne nécessitant aucun contrôle, sont très simples à synthétiser. Ils

peuvent être préparés sur de grandes quantités et stockés pendant de longues périodes sans dégradation notable. De plus, comme les situations de paire non-agencée ne sont pas à considérer dans notre stratégie, la synthèse stéréosélective des 16 motifs polypropionates de type stéréopentade semble être possible selon une approche unidirectionnelle.

Par ailleurs, une protection de l'alcool secondaire des produits **1.104** à **1.107** et une réduction de la fonction ester en aldéhyde devrait nous permettre de tester le potentiel itératif de notre méthodologie (Schéma 25). Il sera question dans cette thèse des résultats obtenus lors de l'application de la séquence réactionnelle et itérative d'aldolisation de Mukaiyama/réduction radicalaire avec les aldéhydes préalablement obtenus par notre méthodologie.

Schéma 25. Approche itérative pour la synthèse des 16 motifs polypropionates



Chapitre 2.

Approche itérative impliquant une séquence d'aldolisation de Mukaiyama et de réduction radicalaire pour la synthèse de motifs polypropionates

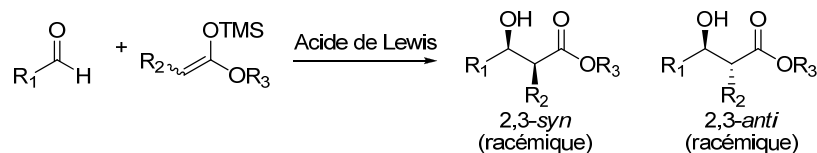
2.1 Introduction

Au cours de ce chapitre, différents résultats obtenus dans la séquence itérative d'aldolisation de Mukaiyama et de réduction radicalaire seront présentés. Initialement, les travaux du Dr. Philippe Mochirian se sont concentrés sur le développement de notre méthodologie avec l'aldéhyde 2,3-*anti*-3,4-*anti*⁸¹ tandis que mes travaux de maîtrise concernaient l'application de cette séquence réactionnelle sur l'aldéhyde 2,3-*syn*-3,4-*anti* et mettaient l'accent sur l'impact du groupement protecteur de l'alcool en C3.⁸² Ce chapitre présente une brève compilation de tous ces travaux en se concentrant sur plusieurs nouveaux résultats obtenus afin de bien comprendre chacune des étapes.

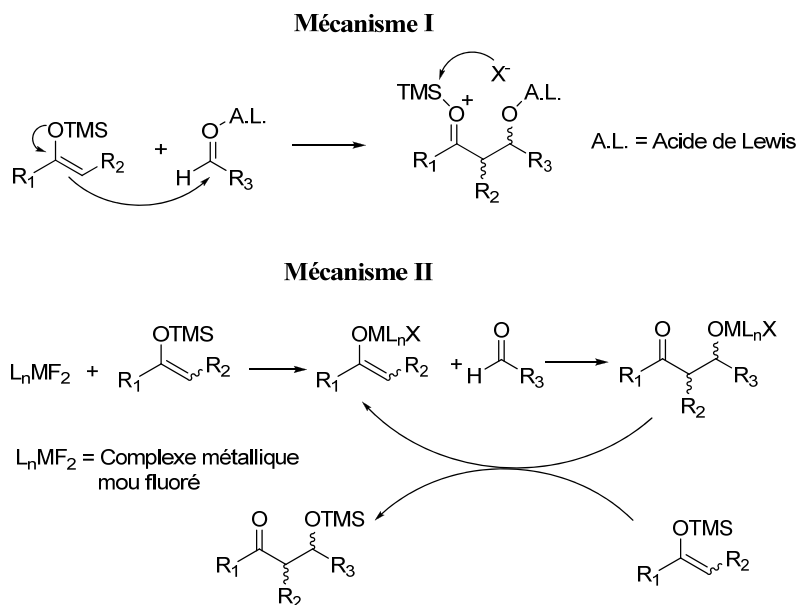
2.2 La réaction de Mukaiyama

2.2.1 Généralités

La réaction d'aldolisation est une transformation stéréosélective importante pour la construction de liens carbone-carbone. Celle-ci a été le sujet d'une multitude d'études visant à améliorer les diastéréosélectivités et les énantiosélectivités permettant ainsi de développer plusieurs variantes à cette importante réaction.^{83,84,85,86} Une des réactions d'aldolisation les plus importantes est la réaction d'addition d'un éther d'énol silylé sur un aldéhyde en présence d'un acide de Lewis (Schéma 26). Cette réaction est mieux connue comme étant l'aldolisation de Mukaiyama. Ce dernier a découvert cette approche pour la formation d'hydroxyesters au début des années 1970.⁸⁷

Schéma 26. Réaction d'aldolisation de Mukaiyama


Dans les années qui suivirent, plusieurs investigations furent amorcées.⁸⁸ Tout de même, le mécanisme réactionnel de cette réaction n'est pas complètement élucidé bien que le mécanisme **I** est le plus souvent suggéré et que certains aspects de ce dernier ont été prouvés (Schéma 27).⁸⁹ Premièrement, la formation d'un énolate d'acide de Lewis n'est pas impliquée. Ce point a été prouvé en effectuant une étude spectroscopique RMN du ²⁹Si.⁹⁰ Deuxièmement, il a été démontré par RMN, que l'acide de Lewis active le groupement carbonyle avant l'addition du nucléophile.⁹¹ Ainsi, il est proposé que le lien Si-O soit brisé par l'attaque nucléophile d'une espèce anionique sur le silicium.

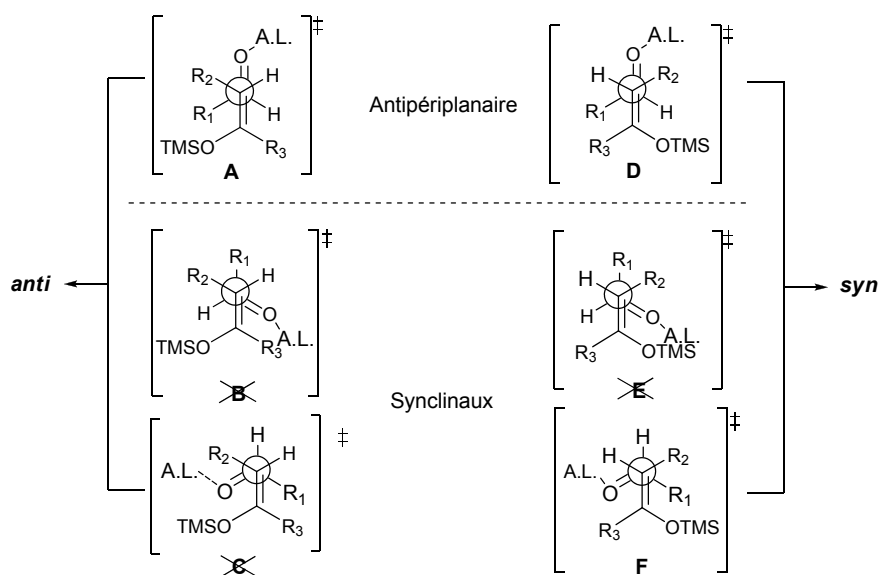
Schéma 27. Mécanismes suggérés pour l'aldolisation de Mukaiyama


Récemment, le développement de réactions d'aldolisations énantiosélectives et catalytiques a permis de suggérer un mécanisme différent lors de l'utilisation de complexes de métaux mous fluorés. Le mécanisme **II**, basé sur une transmétallation, a été suggéré par Carreira mais ne sera pas discuté dans cet ouvrage.⁹²

2.2.2 Sélectivité et états de transition impliqués dans les réactions de Mukaiyama

Dans une étude exhaustive des réactions d'aldolisation de Mukaiyama, Heathcock a rationalisé la stéréochimie des produits obtenus par des états de transition ouverts tel qu'illustrés à la Figure 3.³²

Figure 3. États de transition proposés lors de l'addition d'un énolate silylé sur un aldéhyde achiral activé par un acide de Lewis



Les degrés de liberté conformationnelle associés à un aldéhyde avec un énolate dans les états de transition ouverts compliquent l'analyse des intermédiaires impliqués dans ces réactions. La différence d'énergie libre entre les arrangements synclinaux et anticlinaux peut être difficilement discernable lorsqu'on se base sur les interactions stériques. De plus, il est nécessaire de considérer les effets stéréoelectroniques

impliqués (effet du dipôle ou effets inductifs). Il est donc impossible de rationaliser le tout en un simple et unique mécanisme dû à la grande diversité de conditions réactionnelles rapportées dans la littérature.⁹³ Une brève analyse des intermédiaires des réactions décrites dans le Tableau 1 s'avère intéressante.⁹⁴

Tableau 1. Exemples d'aldolisation de Mukaiyama avec des acétals de cétones silylés et des aldéhydes achiraux activés par différents acides de Lewis

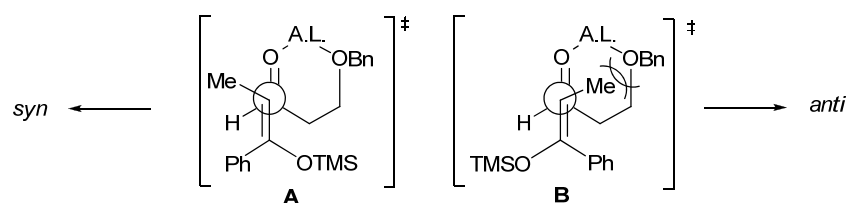
Entrée	R ₁	R ₂	R ₃	Ratio énolate (Z/E)	Acide de Lewis	<i>Anti</i> / <i>Syn</i>
1	Ph	Me	OEt	25/75	TiCl ₄	80/20 ^{94d}
2	Ph	Me	<i>t</i> Bu	100/0	BF ₃ ·OEt ₂	>95/5 ^{94e}
3	Ph	Me	<i>S</i> tBu	5/95	BF ₃ ·OEt ₂	96/4 ^{94c}
4	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	Me	<i>S</i> tBu	90/10	BF ₃ ·OEt ₂	92/8 ^{94e}
5	Ph	<i>t</i> Bu	OEt	76/24	TiCl ₄	8/92 ^{94a}
6	Ph	<i>t</i> Bu	OEt	5/95	TiCl ₄	8/92 ^{94f}
7	BnO-(CH ₂) ₂ -	Me	Ph	100/0	TiCl ₄	10/90 ^{94b}
8	BnO-(CH ₂) ₂ -	Me	Ph	0/100	TiCl ₄	10/90 ^{94a}

Ces réactions impliquent la réaction entre un aldéhyde et un énolate achiral pour mener à une paire de diastéréoisomères racémiques. Divers états de transition peuvent être suggérés tel qu'illustré dans la Figure 3. Certains d'entre eux, présentant des interactions stériques ou électroniques défavorables, peuvent toutefois être éliminés. L'état de transition **B** est très défavorisé dû aux interactions stériques entre R₃ et l'acide de Lewis. De plus, **C** et **E** sont également défavorisés dû à la présence d'interactions dipôle-dipôle défavorables. Le Tableau 1 démontre que lorsque R₃ est plus volumineux que R₂, de bonnes sélectivités *anti* sont obtenues (entrées 2 à 4). Ces résultats sont rationalisés par le fait que les états de transition **D** (interactions défavorables entre R₁ et

R₃) et **F** (interactions défavorables entre R₃ et l'oxygène) devraient être plus haut en énergie que **A**. Dans les cas où R₃ est moins volumineux que R₂, l'état de transition **D** semble être favorisé par rapport à **A** et **F** (interactions gauches défavorables entre R₁ et R₂), ce qui explique la formation majoritaire du produit *syn* (Tableau 1, entrées 5 et 6). Dans tous les cas illustrés ci-dessus, il est important de noter que l'acide de Lewis occupe un site de coordination sur l'oxygène du carbonyle qui est *cis* par rapport à l'atome d'hydrogène de l'aldéhyde.

Les entrées 7 et 8 démontrent aussi des résultats intéressants. Lorsque l'aldéhyde possède un second site basique (-OBn) pouvant se coordiner à un acide de Lewis bidentate, une sélectivité *syn* est observée. Cette inversion de diastéréosélectivité s'explique par la formation d'un complexe où la minimisation des interactions stériques entre le méthyle de l'énolate et le cycle formé favorise l'état de transition **A** par rapport à **B**, indépendamment de la stéréochimie de l'énolate (Figure 4).

Figure 4. États de transition pour la réaction de Mukaiyama sous le contrôle de la chélation.



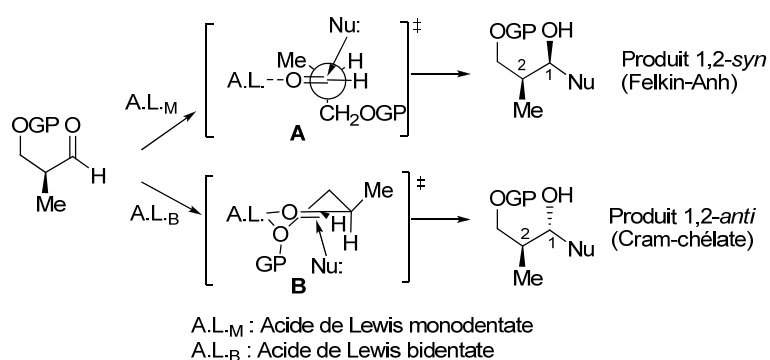
2.2.3 Additions d'énolates silylés sur des électrophiles chiraux

Depuis plusieurs décennies, l'élaboration de nombreux modèles pour prédire l'issue stéréochimique des réactions impliquant un électrophile chiral a demeuré une préoccupation importante. Plusieurs éléments impliqués dans le contrôle de réactions nucléophiliques pour dicter la sélectivité π -faciale du carbonyle de substrats acycliques ont été énumérés. Plusieurs modèles de l'état de transition impliqué pour prédire l'issue d'addition sur le carbonyle ont été postulés depuis le modèle de Cram en 1952.^{95,96} Présentement, le modèle de Felkin-Anh, impliquant des facteurs stériques,

stéréoélectroniques et de tension du substituant α au carbonyle, est le plus généralement évoqué pour expliquer les sélectivités.^{54,97} Le groupe d'Evans a élucidé des aspects intéressants liés à l'influence de substituants positionnés en α , β ou disubstitué (α et β) du carbonyle lors de réactions d'aldolisation de Mukaiyama. Nous discuterons brièvement des inductions asymétriques-1,2, -1,3 ou combinés (*merged*).⁹⁸

Les modèles Felkin-Anh et Cram-chélate impliquant un α -méthyl- β -hydroxylaldéhyde et un nucléophile sont illustrés au Schéma 28. Le produit majoritaire de l'induction asymétrique-1,2 lors de réactions d'aldolisation de Mukaiyama sur un α -méthylaldéhyde chiral est généralement prédit selon les règles établies par le modèle Felkin-Anh.⁹⁷ Lors de la monoactivation par un acide de Lewis comme le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, ce modèle d'état de transition se base sur la minimisation des interactions de type non-liantes entre le nucléophile et le substituant en α du carbonyle. L'état de transition **A** illustre l'arrangement préférentiel minimisant la tension entre le nucléophile et l'électrophile. Le produit ayant une relation OH-Me *syn* est obtenu dans ce cas-ci.

Schéma 28. États de transition suggérés lors d'induction asymétrique-1,2 dans les réactions d'aldolisation de Mukaiyama



Les calculs *ab initio* effectués par Houk supportent les hypothèses de Felkin et indiquent que lorsque le centre stéréogène en α change de taille (mais pas de caractère électronique), les facteurs stériques favorisent l'attaque du nucléophile sur l'intermédiaire **A**.⁹⁹ Le plus gros substituent (R_L) est aligné *anti* au lien en formation et le méthyle est placé du même côté que le carbonyle. Cet état de transition minimise

alors les interactions stériques entre le nucléophile et l'aldéhyde. De plus, R_L peut être substitué par un groupement électroattracteur. Dans ce cas-ci, l'orbital σ^*_{RL-C} est aligné parallèlement avec les orbitales π et π^* du groupement carbonyle permettant ainsi de délocaliser la densité électronique par hyperconjugaison. Finalement, il a été prouvé que l'attaque nucléophile se fait selon la trajectoire de Bürgi-Dunitz, soit à environ 103° par rapport au carbonyle.¹⁰⁰

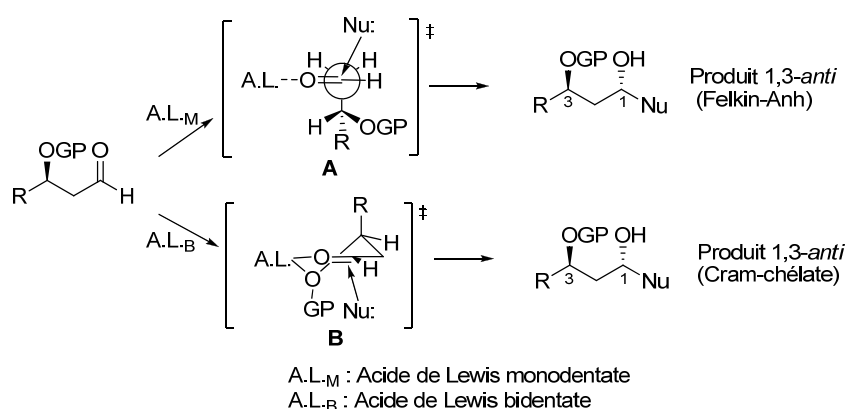
Il est bien connu que l'utilisation d'un métal ayant plus d'un site de coordination peut offrir une structure rigidifiée en complexant l'hétéroatome et l'oxygène du carbonyle. Des observations par spectroscopie RMN de l'acide de Lewis et du substrat suppose que la conformation favorisée du chélate positionne le substituant en α en position pseudoéquatoriale dans un conformère chaise (état de transition **B**, Schéma 28).^{101,102} L'addition s'effectue sur la face *anti*-Felkin, à l'opposé du groupement alkyle en position α , donnant ainsi l'adduit ayant une relation OH-Me *anti*.¹⁰³

Lors de l'utilisation d'un acide de Lewis bidentate ($TiCl_4$, $SnCl_4$, $MgBr_2 \cdot OEt_2$ etc...), un contrôle en mode chélation est très efficace lors de l'addition de nucléophiles sur des α -méthyl- β -alkoxyaldéhydes ayant un groupement protecteur de type benzyle. Cette organisation sous forme chélate peut être bloquée lors de l'utilisation de groupements protecteurs silylés encombrés (par exemple, GP = *tert*-butyldiméthylsilyl). En effet, les résultats obtenus lors de ces réactions démontrent l'obtention sélective du produit Felkin, c'est-à-dire 1,2-*syn*.⁹⁸ Keck a démontré, par des études spectroscopiques RMN, que la chélation de la fonction silyléther dans les substrats TBS-hydroxyyles protégés avec $SnCl_4$ et $MgBr_2$ n'est pas présente.¹⁰¹

Le modèle d'induction asymétrique-1,3 avec les acides de Lewis monodentates a été récemment révisé par Evans et est dérivé des hypothèses suggérées par Felkin-Anh pour son modèle d'induction asymétrique-1,2.⁹⁸ Premièrement, dans l'état de transition **A** du Schéma 29, les interactions stériques sont minimisées dans la conformation de l'aldéhyde où le substituant en position α est orienté *anti* au lien $C_\alpha-C=O$. Deuxièmement, il a suggéré que la minimisation du dipôle et des effets stériques

favorisent l'addition du nucléophile tel que suggéré en **A**. Ce conformère semble aussi être stabilisé par une interaction électrostatique favorable entre l'hétéroatome en position β et le carbone polarisé du carbonyle. À partir de ces spéculations, la sélectivité faciale est gouvernée par la minimisation des effets stériques et électroniques. Ainsi, l'état de transition **A** proposé rationalise la sélectivité 1,3-*anti* obtenue.

Schéma 29. États de transition suggérés lors d'induction asymétrique-1,3 dans les réactions d'aldolisation de Mukaiyama

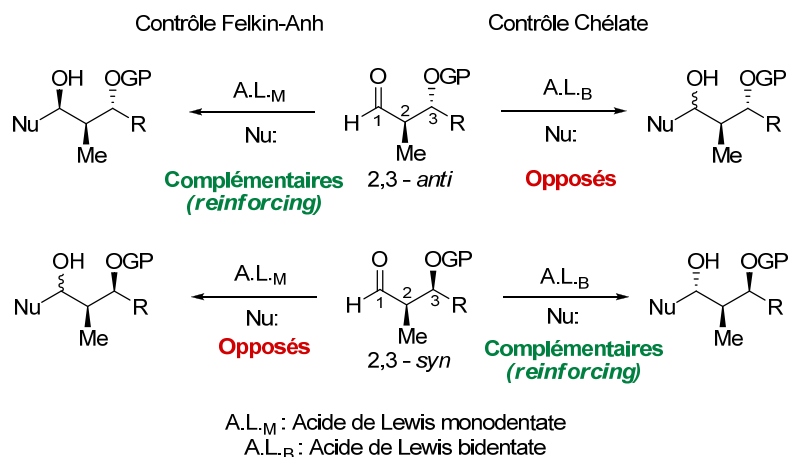


Tel qu'illustré dans le Schéma 29, l'état de transition **B** est suggéré pour expliquer la formation préférentielle du diastéréoisomère 1,3-*anti* lors de l'utilisation d'acides de Lewis bidentates. Il implique l'attaque nucléophilique sur la face la moins encombrée d'un intermédiaire conformationnellement rigidifié. Dans ce type de système, le métal chélatant doit posséder au minimum deux sites de coordination disponibles afin de complexer simultanément l'alkoxy et l'oxygène du carbonyle.⁹¹ Des expériences spectroscopiques RMN ^1H ont déterminé l'importance du groupement protecteur, ce dernier devant permettre une complexation efficace de l'hétéroatome impliqué.

Il est évident que l'induction asymétrique-1,2 ou -1,3 joue un rôle important sur l'issue stéréochimique des réactions d'aldolisation de Mukaiyama. Il sera important de discuter de la contribution de chacun de ces facteurs dans des systèmes plus complexes où les substrats possèdent des centres stéréogènes en position α et β . Ce phénomène se nomme induction asymétrique-1,2 et -1,3 combinée (*merged*).⁹⁸

Suite à une analyse des observations décrites précédemment, le Schéma 30 a été évoqué afin de résumer les effets des différentes relations 2,3-*anti* ou 2,3-*syn* ainsi que du mode d'activation (monodentate ou bidentate) dans les aldolisations de Mukaiyama. Pour les aldéhydes ayant un centre stéréogène en α , la relation 1,2-*syn* (OH vs Me) est favorisée dans les conditions de monoactivation tandis que la relation 1,2-*anti* (OH vs Me) est favorisée dans les conditions de chélation. Dans le cas du centre stéréogène en β , l'addition nucléophile favorise, dans les deux modes d'activation, la formation du produit 1,3-*anti* (OH vs OGP).

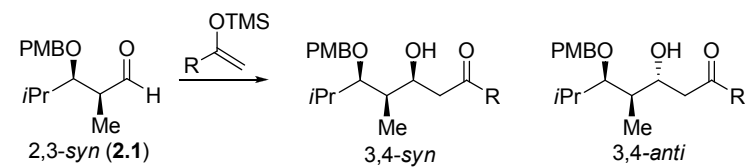
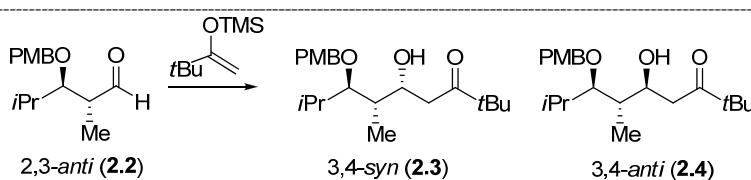
Schéma 30. Impact de la configuration relative de l'aldéhyde selon le mode d'activation dans les cas d'inductions asymétriques incorporées lors d'aldolisation de Mukaiyama



Dans le cas de l'aldéhyde 2,3-*anti* sous contrôle Felkin-Anh, les deux centres stéréogènes induisent l'issue stéréochimique dans la même direction. On dit de ces derniers qu'ils sont complémentaires (*reinforcing*).¹⁰⁴ Par contre, sous contrôle de la chélation, les deux centres stéréogènes s'opposent car l'induction-1,3 avec un acide de Lewis bidentate, favorise le produit 1,2-*syn* tandis que l'induction-1,2 favorise l'adduit 1,2-*anti*. On dit que les deux centres stéréogènes ont des effets opposés. Les mêmes interprétations notées auparavant (*vide supra*) peuvent être faites pour le substrat ayant les deux centres stéréogènes *syn* un par rapport à l'autre.

Evans a observé que la grosseur du nucléophile avait une grande importance dans le déroulement stéréosélectif de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama (Tableau 2).⁹⁸ En effet, en augmentant la grosseur de R sur l'éther d'énol silylé dans les conditions de monoactivation du carbonyle, il a observé que l'induction asymétrique-1,2 prédominait sur l'induction asymétrique-1,3 (entrées 1, 2 et 3). L'entrée 4 (substrat **2.1** ayant la relation 2,3-*syn*, contrôle Cram chélate) et l'entrée 5 (substrat **2.2** ayant la relation 2,3-*anti*, contrôle Felkin-Anh) démontrent que les deux centres stéréogènes sont complémentaires conduisant à des ratios de 99 : 1. Par contre, l'entrée 6 illustre un cas où les deux centres stéréogènes sont opposés. La synthèse stéréosélective de l'adduit 3,4-*anti* **2.4** via le mode chélate est donc très difficile.

Tableau 2. Exemples de diastéréosélectivités obtenues lors d'aldolisations de Mukaiyama impliquant des aldéhydes ayant une relation 2,3-*syn* ou 2,3-*anti*.

			
Entrée	R	Acide de Lewis	Ratio <i>syn</i> : <i>anti</i>
1	Me	BF ₃ ·OEt ₂	17 : 83
2	<i>i</i> Pr	BF ₃ ·OEt ₂	56 : 44
3	<i>t</i> Bu	BF ₃ ·OEt ₂	96 : 4
4	<i>t</i> Bu	Me ₂ AlCl (2.5 équiv.)	1 : 99
			
5	—	BF ₃ ·OEt ₂	99 : 1
6	—	Me ₂ AlCl (2.5 équiv.)	48 : 52

2.2.4 Réactions d'aldolisation sur l'aldéhyde 2,3-*anti*-3,4-*anti*

Des résultats préliminaires obtenus dans le cadre de l'approche itérative proposée avec l'aldéhyde **2.5** dérivé de l'ester 2,3-*anti*-3,4-*anti* **1.104** étaient encourageants.¹⁰⁵ Notre groupe a observé que la réaction d'aldolisation de Mukaiyama avec l'énolate **1.100** (*E* : *Z* = 4 : 1) était très efficace dans le contrôle Felkin-Anh pour obtenir les adduits **2.6** (Tableau 3, entrée 1).¹⁰⁶ Les deux centres stéréogènes étant complémentaires, ce résultat n'était pas surprenant.

Tableau 3. Réactions d'aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde 2,3-*anti*-3,4-*anti* **2.5**

Entrée ^a	Acide de Lewis	Ratio ^b 2.6 : 2.7	Rendement ^c
1	BF ₃ ·OEt ₂	100 : 1	86 %
2 ^d	TiCl ₄	1 : 100	77 %

^a Aldéhyde **2.5** (0.1 M) dans le CH₂Cl₂ est traité préalablement avec l'éther d'énol bromé **1.100** (1.3 équiv.) à -78°C suivi de BF₃·OEt₂. ^b Ratios ont été déterminés par HPLC. ^c Rendements des produits isolés. ^d Précomplexation à -78°C avec TiCl₄ suivie de l'addition de l'éther d'énol bromé **1.100** (1.3 équiv.).

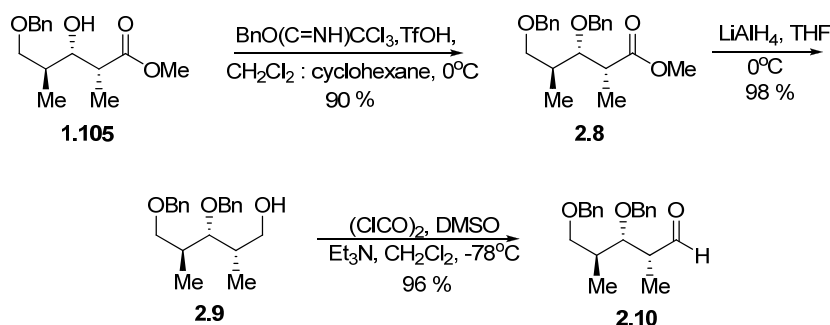
Par contre, un des défis importants était l'obtention d'une sélectivité 3,4-*anti* significative en faveur du diastéréoisomère venant d'un contrôle chélate car les substituants de l'aldéhyde sont disposés sur des faces opposées de l'intermédiaire chélaté. Plusieurs acides de Lewis bidentates (MgBr₂·OEt₂, Me₂AlCl, Bu₂BOTf, SnCl₄,...) ont été testés et n'ont pas conduit à la formation du produit désiré, des produits de dégradation étant majoritairement observés. Tout de même, tel que le démontre l'entrée 2 du Tableau 3, nous avons pu former sélectivement les adduits 3,4-*anti* **2.7** en favorisant l'induction asymétrique-1,2 lors de l'utilisation de l'acide de Lewis bidentate TiCl₄.

2.2.5 Réactions d'aldolisation sur l'aldéhyde 2,3-*syn*-3,4-*anti*

L'extension de la méthodologie itérative impliquant l'aldéhyde **2.10** dérivé du propionate 2,3-*syn*-3,4-*anti* **1.105** a été abordé dans le mémoire de Jean-Francois Brazeau en portant une attention particulière au rôle des groupements protecteurs de l'alcool en C2.⁸² Dans cet ouvrage, plusieurs études complémentaires ont été effectuées afin de mieux comprendre le comportement du substrat **2.10** dans les réactions de Mukaiyama.

La séquence synthétique pour arriver à l'aldéhyde **2.10** est présentée au Schéma 31 et débute par une réaction de benzylation en conditions acides sur l'ester **1.105**, ce dernier obtenu par notre méthodologie de Mukaiyama suivie d'une réduction radicalaire.⁷⁹ Une réduction de l'ester **2.8** à l'aide de LiAlH_4 a mené à l'alcool désiré **2.9** avec un excellent rendement de 90 %. Finalement, une oxydation dans les conditions de Swern⁶¹ a donné l'aldéhyde **2.10**. Ce dernier n'a pas été purifié par chromatographie sur silice afin d'éviter l'épimérisation du centre en α du carbonyle.

Schéma 31. Synthèse de l'aldéhyde 2,3-*syn*-3,4-*anti* **2.10**



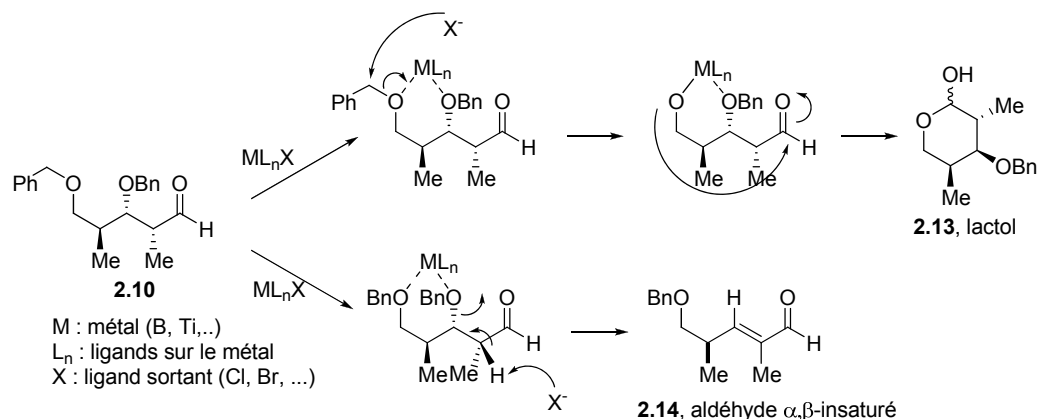
Le Tableau 4 résume les résultats obtenus avec l'aldéhyde 2,3-*syn*-3,4-*anti* **2.10** lors de la réaction de Mukaiyama. Nous avons réalisé que l'acide de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (entrée 1) menait de façon sélective aux adduits de Mukaiyama 3,4-*syn* **2.11**. L'induction asymétrique-1,2 a ainsi prédominé malgré que les centres stéréogènes induisent de manière opposée.

Tableau 4. Réactions d'aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde 2,3-*syn*-3,4-*anti* **2.10**

2.10 , 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>anti</i>		2.11 , 3,4- <i>syn</i> (Felkin-Anh)	2.12 , 3,4- <i>anti</i> (Cram-Chélate)
Entrée ^a	Acide de Lewis	Rapport 2.11 : 2.12 ^b	Rendement ^c
1 ^d	BF ₃ ·OEt ₂	>20 : 1	88 %
2	TiCl ₄	n.d.	n.d.
3	TiCl ₃ (OiPr)	1 : 3	67 %
4	TiCl ₂ (OiPr) ₂	n.d.	0 %

^a Aldéhyde **2.10** (0.1 M) dans le CH₂Cl₂ a été précomplexé à -78°C avec l'acide de Lewis suivi de l'addition de l'éther d'énol bromé **1.100** (1.3 équiv.). ^b Ratios ont été déterminés par RMN ¹H. ^c Rendements des produits isolés. ^d Addition au préalable de l'éther d'énol bromé **1.100** (1.3 équiv.) à -78°C suivi du BF₃·OEt₂.

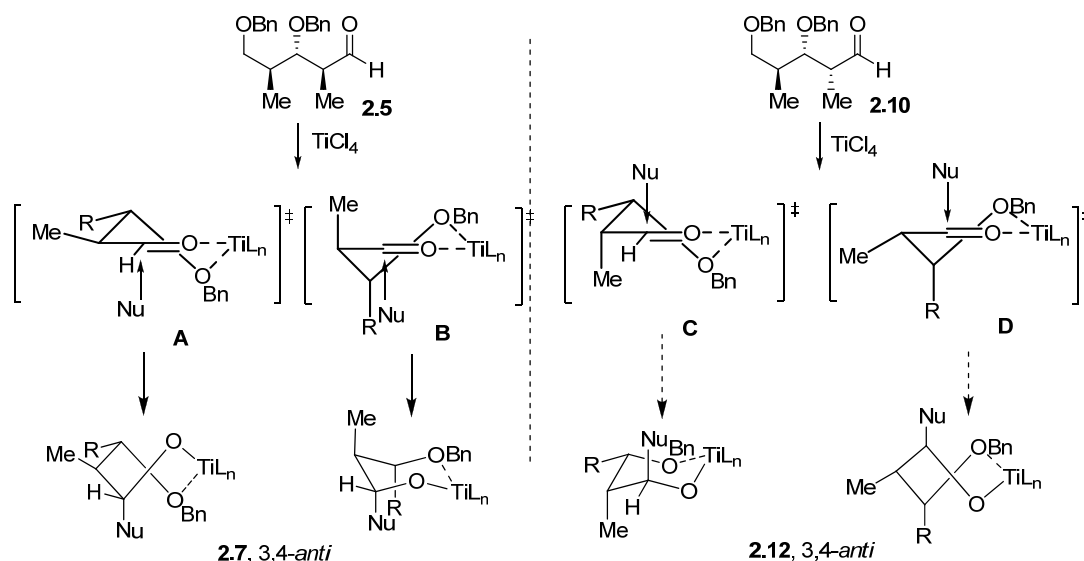
L'obtention du produit 3,4-*anti* **2.12**, quant à lui, s'est avérée beaucoup plus difficile. Les conditions préalablement utilisées avec l'aldéhyde **2.5** pour générer les produits 3,4-*anti* **2.7** ont mené principalement à deux produits provenant de réactions secondaires. Les produits majoritairement isolés correspondent au lactol **2.13** et au produit d'élimination **2.14** illustrés au Schéma 32. Le lactol **2.13** provient de la débenzylation suite à l'activation de l'alcool primaire par l'acide de Lewis tandis que le produit d'élimination **2.14**, est obtenu suite à l'activation de l'alcool secondaire par le métal.

Schéma 32. Formation du lactol **2.13** et du produit d'élimination **2.14**

Cette différence de comportement entre les deux aldéhydes pourrait s'expliquer par la difficulté à former l'intermédiaire complexé dans le cas de l'aldéhyde 2,3-*syn* **2.10**.¹⁰⁷ Le Schéma 33 de la page suivante présente les intermédiaires possiblement impliqués dans la formation du chélate à six chaînons. Les intermédiaires demi-chaises sont généralement considérés comme relativement plus bas en énergie et seulement ceux-ci sont illustrés.¹⁰⁸

Les modèles **A** et **B**, avec l'approche du nucléophile par le bas, sont considérés pour l'aldéhyde **2.5** en présence de TiCl_4 afin de générer le produit 3,4-*anti* **2.7**. Le modèle **A** respecte les effets stériques en positionnant les substituants en position pseudo-équatoriale et l'attaque par la face du dessous est très accessible. Par contre, les effets stéréoelectroniques ne sont pas minimisés par la formation d'un bateau-croisé. La situation impliquant **B**, plus probable, mène à la formation d'une chaise mais positionne la grosse chaîne R de façon axiale rendant l'approche du réactif, par la face du dessous, plus difficile. Toutefois, l'induction-1,2 semble plus important et l'attaque du nucléophile peut s'effectuer de manière sélective. Dans ce modèle, les deux substituants encombrés sont positionnés de manière éloignée un par rapport à l'autre.

Schéma 33. Différence du comportement entre l'aldéhyde 2,3-*anti* **2.5** et l'aldéhyde 2,3-*syn* **2.10** lors de la réaction d'aldolisation



La situation de l'aldéhyde 2,3-*syn* **2.10** est quelque peu différente (modèles **C** et **D**). Dans la situation de **C**, le méthyle en C2 et la chaîne stériquement encombrée R sont placées de façon à bloquer l'approche du réactif par le bas et agissent alors de concert pour favoriser l'attaque par le haut. Par contre, dans ce cas-ci, la formation du chélate force les deux substituants du cycle à se placer gauche un par rapport à l'autre. Pour ce qui est de **D**, le facteur stéréoélectronique (bateau-croisé) et stérique (R en position axial) ne sont pas respectés et peut donc être rejeté.

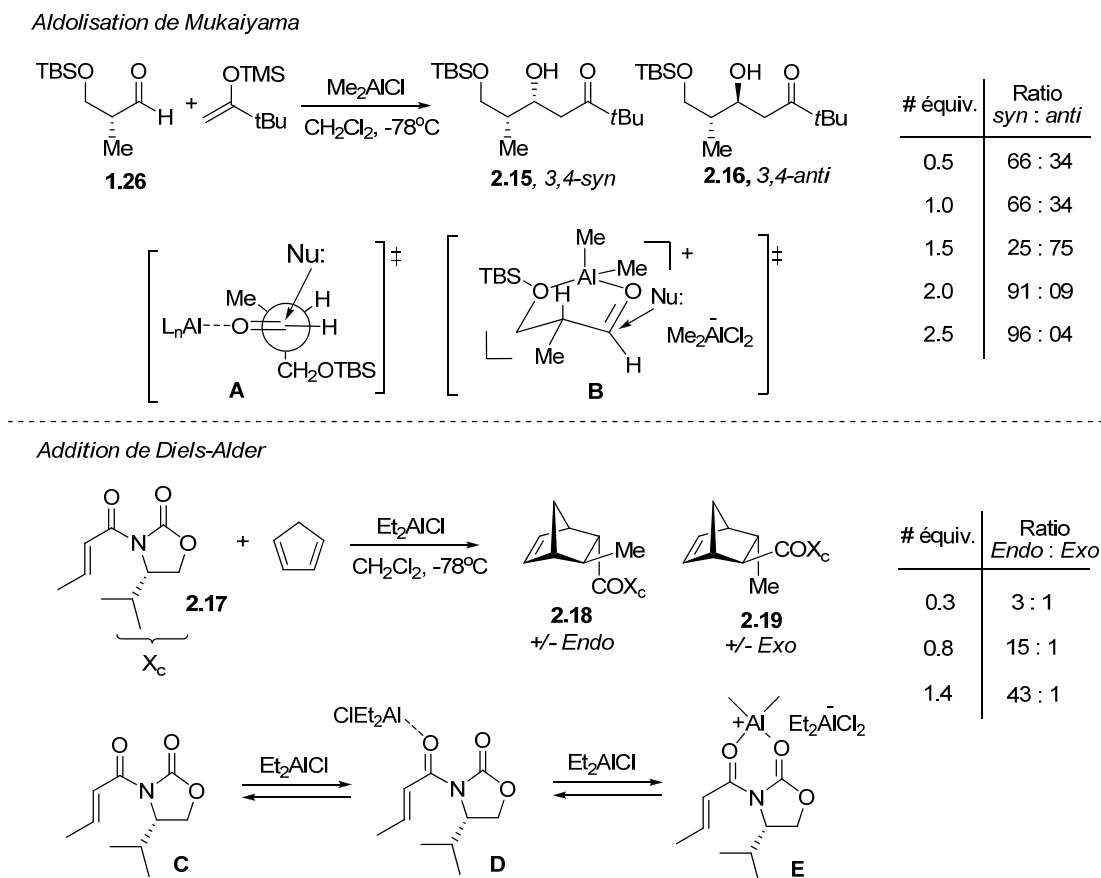
Il est difficile de discerner exactement l'intermédiaire impliqué dans l'état de transition en considérant les facteurs stériques et stéréoélectroniques. Tout de même, il est respectable de croire que le modèle **C** pourrait avoir un niveau d'énergie relatif plus élevé que celui **B**, principalement dû à l'interaction gauche des substituants sur l'intermédiaire cyclique. Par conséquent, cela implique la possibilité que des réactions secondaires se produisent. Ainsi, au lieu d'obtenir les produits d'aldolisation qui nécessitent une activation de l'aldéhyde, les produits **2.13** et **2.14** non-désirés sont obtenus dans le cas de l'aldéhyde **2.10**.

Nous avons voulu tester un acide de Lewis de titane plus doux et l'entrée 3 du Tableau 4 souligne que le $\text{TiCl}_2(\text{OiPr})_2$ n'a pas été suffisamment acide pour activer la réaction de Mukaiyama. Plusieurs acides de Lewis bidentates (zinc, bore, magnésium, étain, etc...) commercialement disponibles ont également été testés dans la réaction de Mukaiyama et aucun n'a mené aux adduits désirés en quantités suffisantes.

Un premier résultat encourageant fut obtenu avec un acide de Lewis préparé au laboratoire ayant une acidité intermédiaire entre le TiCl_4 et le $\text{TiCl}_2(\text{OiPr})_2$. L'entrée 4 indique que le $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ a permis l'obtention des produits **2.12** ayant une relation 3,4-*anti*. Le ratio de 3 : 1 n'est pas synthétiquement utile mais ceci nous a permis d'isoler les produits de Mukaiyama désirés. Le $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ est considéré comme un acide de Lewis moins chélatant que le TiCl_4 , dû à la substitution d'un ligand chlorure par un ligand alkoxy. Ainsi, les réactions secondaires d'élimination et de lactolisation n'ont pas été observées de façon significative. Tout de même, une compétition entre le mode d'activation de type Felkin-Anh et Cram-chélate semble être présente puisqu'un ratio peu sélectif fut observé.

Le Schéma 34 résume les résultats obtenus par le groupe d'Evans concernant l'impact de la stoechiométrie avec l'acide de Lewis Me_2AlCl . Il a observé, lors de son étude exhaustive des aldolisations de Mukaiyama, que plus la quantité de Me_2AlCl augmentait, plus la sélectivité était améliorée dans l'aldolisation impliquant l'aldéhyde **1.26**.^{98c} Avec un équivalent, une faible sélectivité 3,4-*syn* **2.15** a été observée, cette préférence pouvant s'expliquer par le modèle de type Felkin-Anh **A**. Lors de l'ajout d'un second équivalent de Me_2AlCl , une sélectivité impressionnante pour le produit 3,4-*anti* **2.16** a été notée. Il explique ceci par la formation d'une nouvelle espèce ayant des propriétés chélatantes exceptionnelles. En effet, une chélation du groupement hydroxy en C3 protégé par un TBS, connu pour prévenir la chélation, semble être impliqué dans le chélate à six chaînons en présence d'un excès d'acide Lewis. La formation d'un complexe « ate » (voir modèle **B**) expliquerait cette tendance remarquable.

Schéma 34. Effet de la stoechiométrie de l'acide de Lewis Me_2AlCl dans les réactions de Mukaiyama et de Diels-Alder

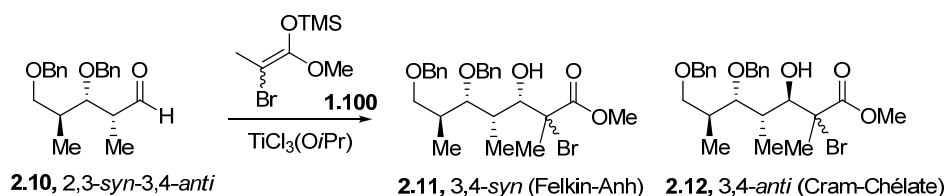


Une observation similaire avait été faite auparavant dans les réactions Diels-Alder activées par Et_2AlCl impliquant le cyclopentadiène et le diénophile **2.17**.¹⁰⁹ Des investigations à l'aide de la spectroscopie RMN ^{13}C ont permis d'obtenir des informations supplémentaires suggérant également l'implication d'une espèce « ate » (voir complexe **E**).¹¹⁰

Nous voulions donc vérifier si un comportement similaire pouvait s'appliquer dans notre situation avec le titane. Nous avons remarqué que le ratio augmentait lorsque la réaction était effectuée avec plus d'un équivalent de $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$. Ce dernier est préparé au laboratoire par dismutation de TiCl_4 et $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ dans un rapport de 3 : 1 et nous nous sommes alors demandés si la réaction était quantitative.^{111,112} La

spectroscopie RMN ^1H et ^{13}C a confirmé la dismutation complète pour l'obtention que de $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$.

Tableau 5. Réactions d'aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde 2,3-*syn*-3,4-*anti* **2.10**



Entrée ^a	Nombre d'équivalents	Ratio ^b 2.11 : 2.12	Rendement ^c
1	0.5	n.d.	5 % ^d
2	1.2	1 : 3	67 %
3	2.0	1 : 10	68 %
4	2.5	1 : >20	77 %

^a Aldéhyde **2.10** (0.1 M) dans CH_2Cl_2 a été précomplexé à -78°C avec l'acide de Lewis suivie de l'addition de l'éther d'énol bromé **1.100** (1.3 équiv.). ^b Ratios ont été déterminés par spectroscopie RMN ^1H . ^c Rendements des produits isolés. ^d Produit de départ majoritairement récupéré.

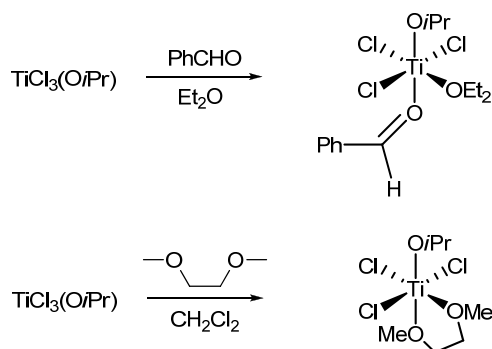
Le Tableau 5 présente les résultats obtenus lors de l'étude de la quantité d'acide de Lewis utilisée. Lorsque que plus de deux équivalents sont utilisés, la réaction conduit à d'excellentes sélectivités et les adduits de Mukaiyama 3,4-*anti* **2.12** sont obtenus avec un bon rendement (entrée 4). Afin d'expliquer cette tendance remarquable, nous avons cherché à élucider les intermédiaires impliqués dans cette réaction.

Depuis quelques années, Gau étudie le comportement de $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ avec différentes molécules possédant diverses fonctionnalités.¹¹³ Il a démontré que le $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ réagit rapidement avec plusieurs ligands pour former des complexes hexacoordinnés. Dans les complexes de titane, ces ligands jouent un rôle très important au niveau de leurs géométries et leurs réactivités. À partir de l'étude de plusieurs

complexes cristallisés, il a défini deux lois importantes. Premièrement, l'ordre relatif de la force de liaison entre les ligands et le centre métallique a été défini comme suit : $i\text{PrO}^- > \text{Cl}^- > \text{THF} > \text{Et}_2\text{O} > \text{PhCHO}$. Deuxièmement, le ligand le moins basique se place toujours *trans* au ligand le plus fort. Donc, cinétiquement, la position *trans* à l'isopropoxyde est plus labile à la substitution par une autre fonctionnalité, expliquant ainsi le grand nombre de réactions utilisant des alkoxydes de titane (IV). Malgré que ces données aient été obtenues à partir de structures à l'état solide, Gau évoque ces postulats afin de prédire les complexes réactionnels de titane présents en solution.

Le Schéma 35 présente deux complexes étudiés par son groupe pouvant nous aider à interpréter nos résultats. Dans le premier cas, il a noté que la fonctionnalité carbonyle de l'aldéhyde se plaçait *anti* au groupement alkoxy, indiquant la préférence du métal pour la fonctionnalité éther. Dans le deuxième cas, il a observé que lorsque le $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ est mis en présence du diméthoxyéthane, un complexe très stable se forme en liant, de façon coordonnée, les fonctionnalités méthoxy au métal.¹¹⁴ Il a démontré que la spectroscopie RMN s'avèrait un outil efficace pour étudier les propriétés de ces complexes.

Schéma 35. Différents complexes obtenus avec le $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$



Nous avons donc décidé d'effectuer une étude RMN ^{13}C et ^1H afin d'obtenir plus d'information sur les espèces présentes en solution lors de l'addition de $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ sur l'aldéhyde **2.10**. Malheureusement, les études RMN ^1H n'ont pas été concluantes dû à la complexité générale du spectre. Par contre, les résultats obtenus lors de l'étude RMN ^{13}C dans le CD_2Cl_2 à -20°C sont très intéressants (voir Annexe 1 pour les spectres). Comme aucune différence dans la réactivité ni la stéréosélectivité n'a été observée à -20°C comparativement à -78°C , les spectres ont été enregistrés à température plus élevée car les signaux étaient mieux définis.

Le spectre RMN ^{13}C à basse température de l'aldéhyde **2.10** dans le CD_2Cl_2 a été effectué à la même concentration que la réaction à l'étude (voir Annexe 1). Dans le cas de l'aldéhyde **2.10** en présence de 1.1 équivalent de $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$, le spectre généré est assez complexe et démontre la présence possible de plusieurs espèces dans la réaction. Il est important de noter que le signal du carbonyle situé à environ 210 ppm subit un blindage plutôt qu'un déblindage. Le signal est déplacé vers la droite de 2.4 ppm. Eliel a discuté de la cinétique de réaction impliquant des intermédiaires chélatants et il est important de mentionner que le chélate n'est pas nécessairement impliqué dans l'équilibre productif de la réaction.¹¹⁵ Dans notre cas, l'espèce (ou les espèces) observée(s) dans le mélange en RMN ne peut être l'intermédiaire réactionnel. En effet, le signal du carbonyle n'est pas déblindé et donc n'est pas activé pour permettre l'attaque du nucléophile.

Par contre, le spectre obtenu avec 2.5 équivalents de $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ démontre clairement une espèce différente de celle(s) observée(s) avec un équivalent (voir Annexe 1). Nous avons fait des acquisitions après plusieurs heures avec 1.1 équivalents afin de s'assurer que ce n'était pas simplement une question d'équilibre mais jamais nous avons observé le même complexe qu'avec un excès d'acide de Lewis. Le spectre RMN ^{13}C démontre clairement que l'équilibre est propulsé vers un nouveau complexe où le carbonyle subit un déblindage important.

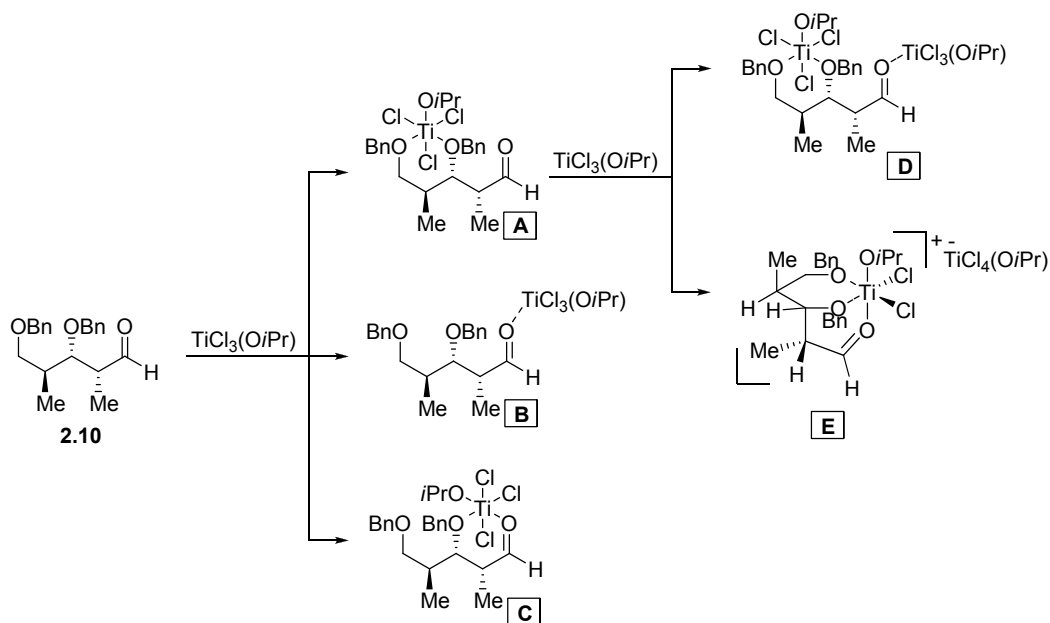
Le Tableau 6 démontre la comparaison des déplacements chimiques et l'attribution des pics représentatifs selon des études rigoureuses effectuées à de basses températures (DEPT, COSY et HETCOR). Cette étude nous permet d'avoir une bonne idée de la nature du complexe dans le mélange en solution. Les points à considérer sont premièrement le fort déblindage du carbone en C1 avec une différence de 18.5 ppm avec l'aldéhyde non-complexé **2.10**. Le carbonyle est donc très fortement activé dans ce cas-ci. Deuxièmement, malgré la difficulté d'assigner les signaux des carbones secondaires C5, C8 et C9, nous pouvons conclure qu'ils subissent tous un déblindage significatif. Le pic le plus déblindé des trois dans le cas de l'aldéhyde sans acide de Lewis se trouve à 73.9 ppm. Dans le spectre avec l'acide de Lewis, le pic le moins déblindé a un déplacement chimique de 75.5 ppm. En l'absence d'attribution définitive, nous pouvons conclure que le carbone le moins déblindé l'est d'au moins 1.6 ppm. Cette observation nous porte à croire que tous les oxygènes de la molécule sont impliqués dans l'intermédiaire chélaté.

Tableau 6. Étude spectroscopique ^{13}C RMN à basse température du complexe formé par l'aldéhyde **2.10** et l'acide de Lewis

Signaux Carbone	Déplacements chimiques (ppm)		Δ $\delta_c - \delta_a$
	Aldéhyde 2.10 (δ_a)	Complexe (δ_c)	
1	204.9	223.4	+18.5
2	49.3	48.3	-1.0
3	78.7	82.9	+4.2
4	36.9	34.5	-2.4
5 / 8 / 9	72.0 / 73.2 / 73.9	75.5 / 79.9 / 80.7	> +1.6
6	14.8	16.7	+1.9
7	6.9	11.3	+4.4

À l'aide des conclusions de Gau sur les observations des complexes avec le $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ et nos résultats en spectroscopie RMN ^{13}C à basse température, nous avons postulé les espèces décrites dans le Schéma 36 afin de mieux comprendre l'issue stéréochimique de la réaction. Selon Gau, les fonctionnalités éthers possèdent une affinité plus grande pour le titane que pour les aldéhydes.¹¹³ Donc, avec un équivalent de $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$, l'espèce métallique qui se formerait en premier serait celle décrite en **A**. Ceci corrobore bien le spectre RMN ^{13}C démontrant un complexe où le carbonyle n'est pas activé. Donc, les intermédiaires réactifs, où l'oxygène du carbonyle serait chélaté, illustrés par **B** et **C**, ne peuvent être rejetés. Ces espèces en équilibre seraient toutefois en concentration faible et donc en dessous de la limite de détection du spectromètre RMN ^{13}C . Le ratio de 3 : 1 favorisant le produit chélate 3,4-*anti* lorsqu'un équivalent de $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ est utilisé indique que l'énergie d'activation pour passer par un état de transition impliquant **C** est légèrement inférieure à celui impliquant **B**. Toutefois, la complexité du spectre RMN ^{13}C démontre, qu'à cette température, un équilibre trop rapide entre les différents complexes ne permet pas de bien définir les espèces impliquées.

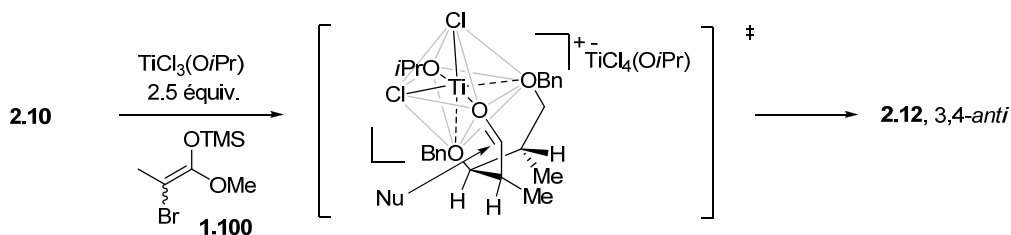
Schéma 36. Complexes possiblement impliqués dans la réaction de Mukaiyama avec un excès de $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$



L'espèce **E**, quant à elle, a été postulée afin d'expliquer la formation d'un nouveau complexe métallique lors de l'utilisation d'un excès d'acide de Lewis. Comme la réaction mène à de bonnes diastéréosélectivités 3,4-*anti*, le complexe **D** ne peut pas expliquer cette issue stéréosélective de l'aldolisation. Il faut noter que dans le cas où plus de deux équivalents d'acide de Lewis sont présents, la formation d'une espèce plus acide *ate* est possible. Dans notre cas, il est suggéré que le second équivalent de $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ activerait un des chlorures présents sur le métal du complexe **A** et libérerait un site de coordination où viendrait l'oxygène du carbonyle pour mener à la formation du complexe cationique **E**. Dans ce dernier, le ligand le moins basique, soit l'oxygène du carbonyle, serait *trans* à l'isopropoxyde, le ligand le plus basique. De plus, les deux fonctions éther benzylique sont aussi coordonnées au centre métallique. Ceci est en accord avec les observations faites en RMN tel qu'indiqué au Tableau 6.

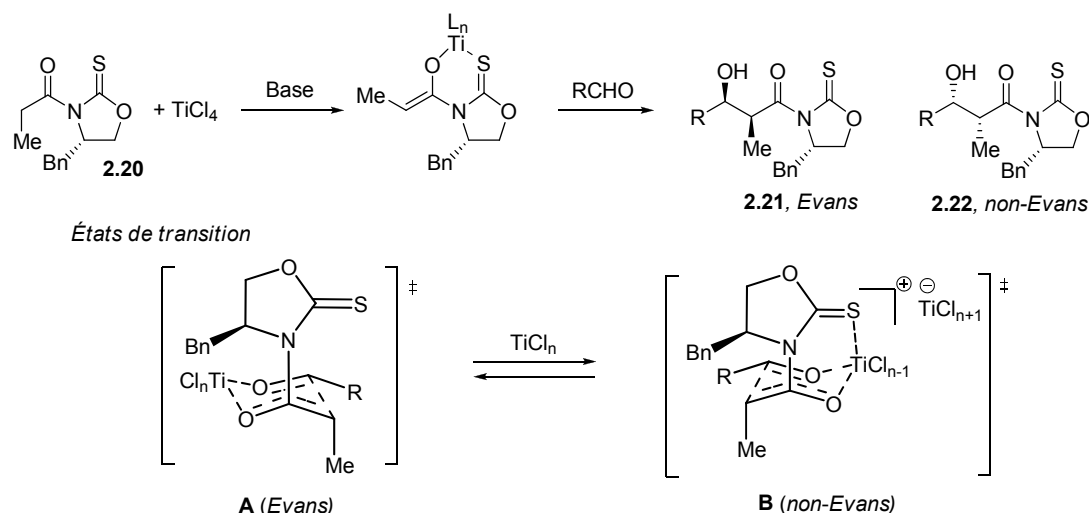
Il est évident que cet intermédiaire n'est pas nécessairement l'espèce réactive car le principe de Curtin-Hammett peut toujours être évoqué.¹¹⁶ Cependant, Keck stipule que dans tous les cas d'additions nucléophiliques étudiés par son groupe, les prédictions basées sur les structures en solution reflètent bel et bien la stéréochimie obtenue.¹⁰¹ Nos résultats expérimentaux combinés à ceux de Gau nous permettent de proposer le modèle illustré au Schéma 37. Dans l'espèce conformationnellement rigidifiée, le méthyle en C2 bloque efficacement une des faces d'attaque puisqu'il occupe la face concave du bicyclic. L'issue stéréochimique de la réaction serait alors expliquée par l'approche du nucléophile qui s'effectue par la face extérieure.

Schéma 37. Modèle suggéré pour la formation des adduits de Mukaiyama *anti*



Le groupe de Crimmins a également observé une situation similaire où la stoechiométrie de l'acide de Lewis (titane) est importante.¹¹⁷ Lorsque l'oxazolidinethione **2.20** est traité avec un équivalent de TiCl_4 et une base (DIEA, TMEDA,...), l'addition de l'énolate-(Z) formé s'effectue via l'état de transition **A** de type Zimmerman-Traxler⁴⁹ pour donner le produit **2.21** (Schéma 38). La minimisation du dipôle intramoléculaire force le groupement thione à se placer le plus éloigné du métal. Ainsi, l'auxiliaire dicte la face d'attaque et un des produits *syn*, appelé couramment l'adduit *Evans*, est obtenu sélectivement. Dans le cas où plus de deux équivalents de TiCl_4 sont utilisés, l'autre adduit *syn* **2.22** (dit *non-Evans*) est obtenu. L'état de transition **B** ayant trois points de chélation a été proposé afin d'expliquer cette inversion dans la sélectivité.¹¹⁸ Crimmins propose que, comme le soufre du thione n'est pas suffisamment nucléophile pour déplacer un chlorure sur le métal, l'addition du second équivalent permet l'abstraction de ce chlorure libérant ainsi un site de coordination sur le métal.

Schéma 38. Observations de Crimmins dans les réactions asymétriques d'aldolisation avec les oxazolidinethiones



Toujours dans le but d'obtenir davantage d'information quant à notre état de transition postulé, nous avons synthétisé les aldéhydes **2.23** et **2.24** afin de vérifier si un chélate tridentate tel que décrit dans le Schéma 37 était absolument nécessaire pour l'obtention d'un bon ratio.^{119,120} Le Tableau 7 résume les résultats obtenus lors de cette étude. Les réactions ont également été effectuées dans les conditions d'activation monodentate ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) afin d'identifier les produits Felkin-Anh (entrées 1, 3 et 5).

Tableau 7. Réactions d'aldolisation de Mukaiyama sur les aldéhydes **2.23** et **2.24**

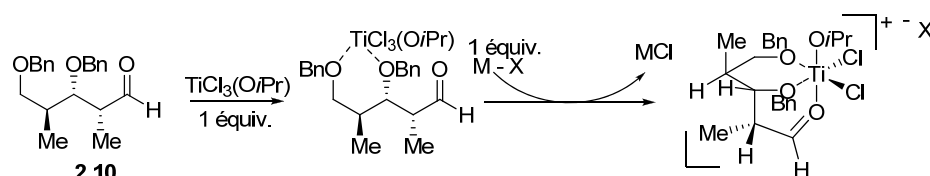
Entrée ^a	Acide de Lewis (équiv.)	Nucléophile	Ratio ^b 3,4-syn : 3,4-anti
<div style="text-align: center;"> <p>2.23, 2,3-syn-3,4-anti</p> </div>			
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.3)		>20 : 1
2 ^c	$\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ (2.5)		n.d.
<div style="text-align: center;"> <p>2.24, 2,3-syn</p> </div>			
3	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.3)		>20 : 1
4 ^c	$\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ (2.5)		n.d.
5	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.3)		>20 : 1
6 ^c	$\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ (2.5)		n.d.

^a Aldéhyde **2.23** ou **2.24** (0.1 M) dans le CH_2Cl_2 est traité préalablement avec l'éther d'énol bromé **1.100** (1.3 équiv.) à -78°C suivi de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. ^b Ratios ont été déterminés par RMN. ^c Précomplexation à -78°C avec $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ (2.5 équiv.) suivie de l'addition de l'éther d'énol bromé **1.100** (1.3 équiv.).

Dans le cas du motif **2.23**, la chélation par un intermédiaire à trois points de chélation n'est pas possible par la présence du groupement TBDPS sur l'alcool primaire. L'entrée 2 démontre qu'aucun produit de Mukaiyama n'a pu être obtenu en quantité suffisante pour vérifier le contrôle. Le produit d'élimination a été récupéré majoritairement. Une situation similaire a été observée avec l'aldéhyde **2.24** (entrée 4).

Dans ce cas-ci, la fonctionnalité alcool en C6 a été retirée forçant l'acide de Lewis à travailler de manière bidentate. Finalement, nous avons testé un autre nucléophile silylé dérivé de la pinacolone afin de vérifier si l'encombrement de notre nucléophile **1.100** n'était pas en cause. Encore une fois, les adduits de Mukaiyama n'ont pas été obtenus (entrée 6). Ces résultats supportent la nécessité de former une espèce « ate » avec le $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ pour arriver aux produits de Mukaiyama 3,4-*anti* à partir d'un aldéhyde possédant des substituants *syn* en C2 et C3.

Schéma 39. Utilisation d'un additif afin d'obtenir le complexe à trois points de chélation



Entrée	Additif	$\Delta (\delta_c - \delta_a)$
1	AgNO_3	n.d.
2	AgBF_4	n.d.
3	AgSbF_6	n.d.
4	AgBARF	n.d.
5	NaBARF	+15

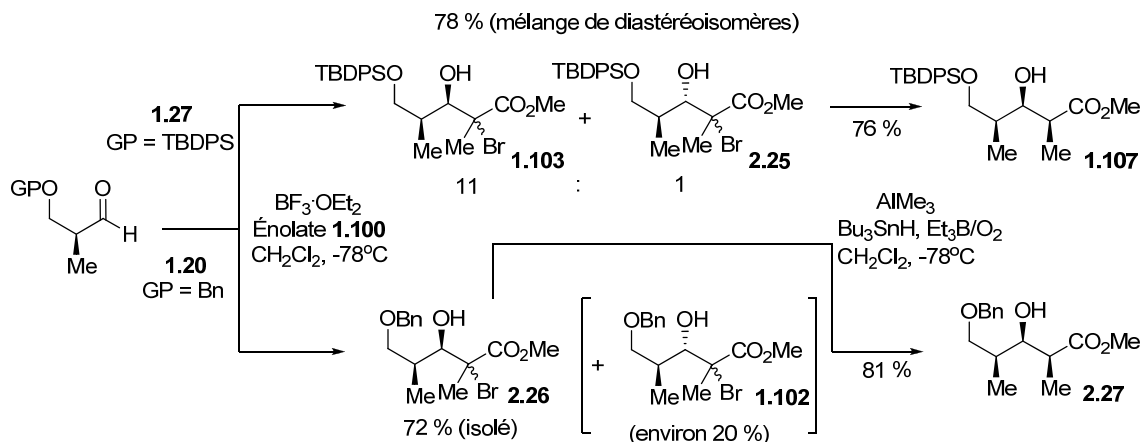
Finalement, nous avons aussi voulu vérifier si l'ajout d'un additif pouvait jouer un rôle similaire au deuxième équivalent d'acide de Lewis. Ce dernier viendrait abstraire un des chlorures sur le métal afin de libérer un site de coordination pour permettre l'activation du carbonyle dans une espèce rigidifiée. L'argent, sous forme de sel, est reconnu pour son affinité avec les halogénures et a été testé. Nous avons tenté d'observer par spectroscopie RMN ^{13}C la formation d'un intermédiaire présentant un déplacement considérable du carbonyle. Malheureusement, les sels d'argent se sont avérés inefficaces à cet effet, les spectres étant difficilement interprétables (Schéma 39, entrées 1-4). La modification du contre-anion n'a également pas eu d'impact.¹²¹ Ceci

peut s'expliquer par la présence de plusieurs chlorures sur le métal et que l'interaction avec l'argent ne permet pas la formation de l'espèce « ate ».

Lorsque nous avons remplacé l'argent par le sodium, nous avons pu observer une espèce similaire à celle observée avec un excès de $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$. En effet, un déplacement chimique de l'ordre de 15 ppm a été noté (entrée 5). La différence dans le déplacement chimique (15 ppm vs 18.5 ppm) peut être attribuée à la différence de contre-anion. Dans ce cas-ci, il est possible de croire que le tétrarylborate de sodium (NaBARF) permet la formation de l'espèce « ate » par un scénario similaire à celui proposé avec au moins deux équivalents de $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$. Le BARF est un contre-anion qui favorise la solvation du métal¹²² et la présence de sodium cationique a probablement agi comme acide de Lewis pour former du NaCl.

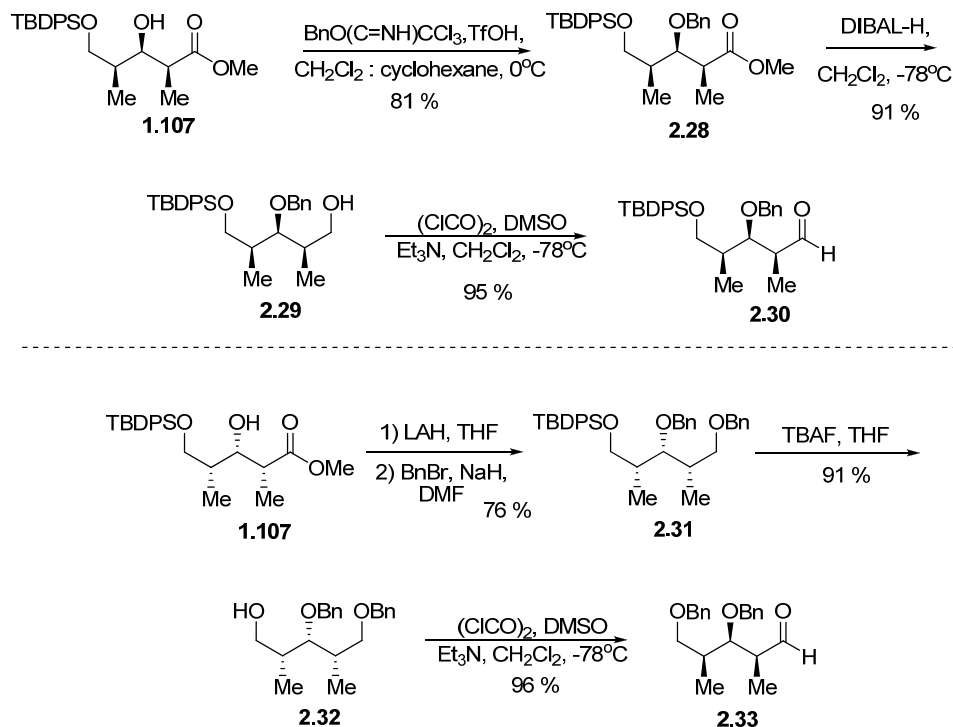
2.2.6 Réactions d'aldolisation sur l'aldéhyde 2,3-*syn*-3,4-*syn*

Avec l'optimisation de la réaction complétée, il restait à vérifier la versatilité de cette méthodologie avec les deux autres aldéhydes ayant une relation 3,4-*syn*. La relation 3,4-*syn* présente un avantage et un inconvénient en termes synthétiques. Comme un état de transition Felkin-Anh est nécessaire pour obtenir cette relation stéréochimique, un groupement TBDPS doit être utilisé sur l'alcool primaire de l'aldéhyde (Schéma 40). Un ratio de 11 : 1 des adduits Felkin-Anh a été observé lors de l'aldolisation avec **1.27**.⁷⁹ Les diastéréoisomères 3,4-*syn* n'ont pas besoin d'être séparés des isomères 3,4-*anti* **2.25** à ce moment. La réduction radicalaire en condition endocyclique (AlMe_3) est très sélective et la séparation de l'isomère non désiré (2,3-*syn*-3,4-*anti*) est relativement facile. Le rendement isolé du motif désiré **1.107** suite à la purification est de 76 %.

Schéma 40. Synthèse des esters 2,3-*syn*-3,4-*syn* **1.107** et **2.27**

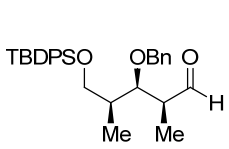
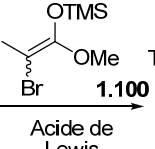
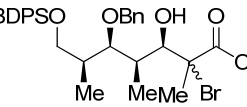
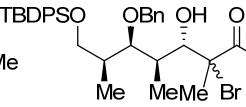
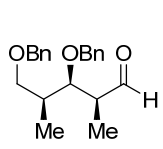
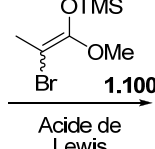
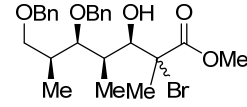
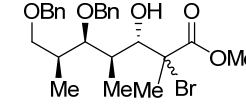
Comme nous l'avons précédemment démontré au Tableau 7, la présence d'un TBDPS sur l'alcool primaire n'est pas souhaitable pour obtenir les adduits de Mukaiyama provenant d'un état de transition ayant trois points de chélation. L'aldéhyde bis-benzylé 2,3-*syn*-3,4-*syn* **2.33** a donc été synthétisé par notre méthodologie à partir de la stéréotriade **2.27**. Pour arriver à ce dernier, la réaction dans les conditions Felkin-Anh à partir de l'aldéhyde **1.20** est peu sélective, un ratio de 4 : 1 est observé (Schéma 40). Cependant, il est possible de séparer les deux adduits de Mukaiyama 3,4-*syn* **2.26** de l'adduit 3,4-*anti* **1.102**. Le rendement isolé pour les produits 3,4-*syn* a été de 72 %. Par la suite, la réduction radicalaire du bromure **2.26** a été très sélective pour donner le produit 2,3-*syn*-3,4-*syn* **2.27**.

Schéma 41. Synthèse des aldéhydes 2,3-*syn*-3,4-*syn* **2.30** et **2.33**



La synthèse de l'aldéhyde **2.30** a été effectuée par la séquence habituelle de benzylation, réduction et oxydation à partir de la stéréotriade **1.107**. La séquence débutant avec l'ester **2.27** (pour le moins peu sélective) peut être évitée lors de la synthèse de l'aldéhyde 2,3-*syn*-3,4-*syn* **2.33** en utilisant une approche bidirectionnelle. Le Schéma 41 démontre qu'il est possible de réduire l'ester **1.107** et qu'une protection de ce dernier en présence d'un excès de BnBr a mené au produit **2.31**. Un clivage du groupement TBDPS à l'aide de TBAF a donné l'alcool **2.32**. Ce dernier peut être oxydé dans les conditions standards de Swern⁶¹ pour donner l'aldéhyde désiré **2.33**. Il est important de considérer que si l'ester énantiopur 2*R*,3*S*,4*S* est utilisé, l'aldéhyde obtenu aura la configuration 2*S*,3*R*,4*R*.

Tableau 8. Réactions d'aldolisation de Mukaiyama sur les aldéhydes 2,3-*syn*-3,4-*syn* **2.30** et **2.33**

Entrée ^a	Acide de Lewis	Ratio <i>syn</i> : <i>anti</i> ^b	Rendement ^c
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>2.30, 2,3-<i>syn</i>-3,4-<i>syn</i></p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>1.100 Acide de Lewis</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>2.34, 3,4-<i>syn</i> (Felkin-Anh)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>2.35, 3,4-<i>anti</i> (Cram-Chélate)</p> </div> </div>			
1	BF ₃ ·OEt ₂	>20 : 1	89 %
2 ^d	TiCl ₃ (OiPr)	n.d.	n.d.
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>2.33, 2,3-<i>syn</i>-3,4-<i>syn</i></p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>1.100 Acide de Lewis</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>2.36, 3,4-<i>syn</i> (Felkin-Anh)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>2.37, 3,4-<i>anti</i> (Cram-Chélate)</p> </div> </div>			
3	BF ₃ ·OEt ₂	>20 : 1	77 %
4 ^d	TiCl ₃ (OiPr)	1 : >20	87 %

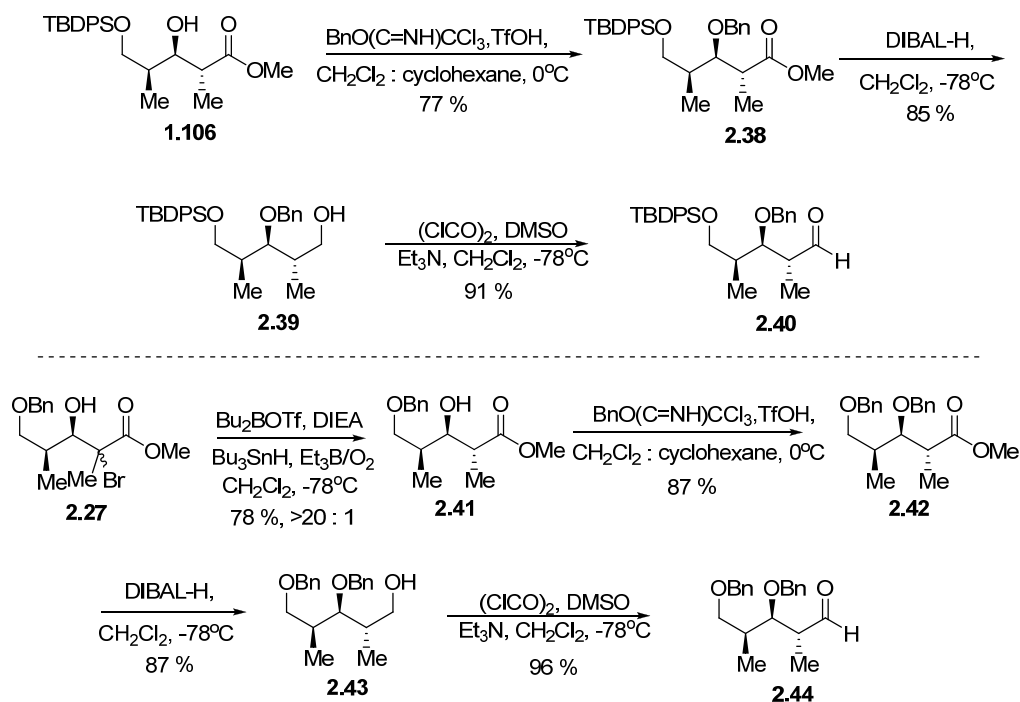
^a Aldéhyde **2.30** ou **2.33** (0.1 M) dans le CH₂Cl₂ est traité préalablement avec l'éther d'énol bromé **1.100** (1.3 équiv.) à -78°C suivi de BF₃·OEt₂. ^b Ratios ont été déterminés par RMN. ^c Rendements isolés. ^d Précomplexation à -78°C avec TiCl₃(OiPr) (2.5 équiv.) suivie de l'addition de l'éther d'énol bromé (1.3 équiv.).

Le Tableau 8 décrit les réactions de Mukaiyama effectuées avec les aldéhydes 2,3-*syn*-3,4-*syn* **2.30** et **2.33**. Les réactions activées par l'acide de Lewis monodendate BF₃·OEt₂ ont été très sélectives (entrées 1 et 3). Sans surprise, les tentatives pour obtenir les produits 3,4-*anti* à partir de l'aldéhyde **2.30** ayant un TBDPS sur l'alcool primaire ont échoué (entrée 2). Le produit d'élimination **2.14** a été obtenu de façon majoritaire. L'aldéhyde bis-benzylé **2.30** a permis, quant à lui, la formation d'une espèce « ate » avec un excès d'acide de Lewis et les produits 3,4-*anti* **2.37** ont été obtenus sélectivement (entrée 4).

2.2.7 Réactions d'aldolisation sur l'aldéhyde 2,3-*anti*-3,4-*syn*

Il restait à tester l'efficacité de la réaction de Mukaiyama avec le motif 2,3-*anti*-3,4-*syn* **1.106**. Tel que démontré dans le Schéma 42, la synthèse des aldéhydes **2.40** et **2.44**, comportant un groupement TBPDS et un benzyle sur l'alcool primaire respectivement, a été effectuée de la même manière que ceux décrits précédemment. Pour la préparation de l'ester **2.41**, les bromures **2.27** purs (Schéma 40) ont été traités dans les conditions de réduction radicalaire sous contrôle acyclique. À nouveau, les séquences réactionnelles ont été très efficaces et les substrats désirés **2.40** et **2.44** ont été testés dans la réaction de Mukaiyama.

Schéma 42. Synthèse des aldéhydes 2,3-*anti*-3,4-*syn* **2.40** et **2.44**



Les aldéhydes **2.40** et **2.44** ont été soumis aux conditions habituelles pour l'obtention des produits 3,4-*syn* **2.45** et **2.47** (Tableau 9, entrées 1 et 3). Les sélectivités obtenues avec $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ont été de l'ordre de supérieur à 20 à 1. Par la suite, il était

question de tester les conditions développées avec $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$. Ces dernières ont conduit à la dégradation attendue de l'aldéhyde **2.40** (entrée 2) tandis que l'aldéhyde **2.44** a mené aux produits 3,4-*anti* **2.48** avec un excès d'acide de Lewis (entrée 4). Dans ce cas-ci, contrairement au motif 2,3-*anti*-3,4-*anti* **2.5**, l'utilisation de TiCl_4 n'est pas efficace pour générer les produits Cram-chélate.

Tableau 9. Réactions d'aldolisation de Mukaiyama sur les aldéhydes 2,3-*syn*-3,4-*syn* **2.40** et **2.44**

Entrée ^a	Acide de Lewis	Ratio <i>syn</i> : <i>anti</i> ^b	Rendement ^c
<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>2.40, 2,3-<i>anti</i>-3,4-<i>syn</i></p> </div> <div style="margin: 0 10px; text-align: center;"> <p>1.100 Acide de Lewis</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>2.45, 3,4-<i>syn</i> (Felkin-Anh)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>2.46, 3,4-<i>anti</i> (Cram-chélate)</p> </div> </div>			
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	>20 : 1	92 %
2 ^d	$\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$	n.d.	n.d.
<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>2.44, 2,3-<i>anti</i>-3,4-<i>syn</i></p> </div> <div style="margin: 0 10px; text-align: center;"> <p>1.100 Acide de Lewis</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>2.47, 3,4-<i>syn</i> (Felkin-Anh)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>2.48, 3,4-<i>anti</i> (Cram-chélate)</p> </div> </div>			
3	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	>20 : 1	94 %
4 ^d	$\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$	1 : >20	72 %

^a Aldéhyde **2.40** ou **2.44** (0.1 M) dans le CH_2Cl_2 est traité préalablement avec l'éther d'énol bromé **1.100** (1.3 équiv.) à -78°C suivi de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. ^b Ratios ont été déterminés par RMN. ^c Rendements isolés. ^d Précomplexation à -78°C avec $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ (2.5 équiv.) suivie de l'addition de l'éther d'énol bromé (1.3 équiv.).

En résumé, les huit motifs de la première étape de notre séquence ont été obtenus sélectivement grâce à un contrôle de l'induction-1,2. La découverte d'un nouvel acide de Lewis ayant des propriétés chélatantes exceptionnelles ($\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$) a ouvert la voie pour la création des motifs ayant une relation stéréochimique 3,4-*anti*. Donc, il nous restait à tester si les précurseurs radicalaires obtenus pouvaient générer les produits réduits de façon stéréosélective lors du transfert d'hydrogène.

2.3 Réductions radicalaires

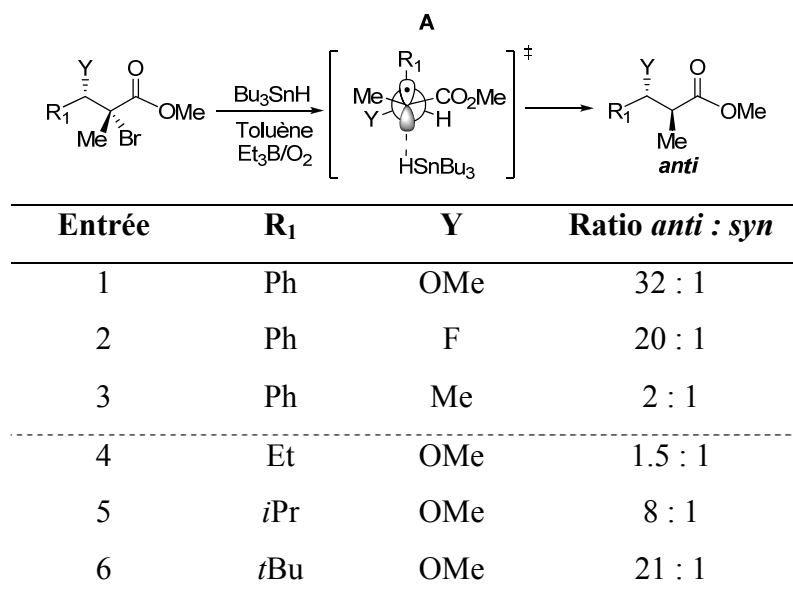
2.3.1 Généralités

Depuis la découverte de Gomberg du radical stable triphénylméthyle, il y a plus d'un siècle, un intérêt croissant pour les radicaux libres a été observé.¹²³ Malgré cela, les premiers exemples de contrôle de la stéréochimie lors de réactions d'addition sur des radicaux acycliques n'ont été rapportés que vers la fin des années 80.¹²⁴ En 1990, notre groupe a publié un exemple intéressant de stéréocontrôle lors d'une réaction impliquant un intermédiaire radicalaire acyclique.⁷⁷ Par la suite, dans un ouvrage collectif, Porter, Giese et Curran se sont attardés sur les phénomènes expliquant le stéréocontrôle de radicaux libres dans des substrats acycliques.^{73b}

2.3.1.1 Stéréosélection acyclique

Notre groupe s'est particulièrement intéressé à la réactivité d'un radical adjacent à un ester et à un groupement électronégatif (comme un hydroxyle) pouvant subir une réduction par transfert d'hydrogène de façon hautement stéréosélective. Ces radicaux proviennent généralement du clivage homolytique d'un lien carbone halogénure ou phénylsélénure. Le Tableau 10 illustre des réactions de transfert d'hydrogène impliquant divers α -bromo- β -alkoxyesters, menant à des sélectivités impressionnantes favorisant l'isomère *anti*.^{77,125} L'issue stéréochimique de cette réaction est rationalisée par l'état de transition **A** que l'on nomme *stéréosélection acyclique*. Les éléments de contrôle suggérés concernant l'état de transition **A** sont la minimisation de l'effet allylique-1,3, la répulsion dipôle-dipôle ainsi que l'effet stabilisant par hyperconjugaison du lien C-R₁ placé de façon coplanaire au radical. Donc, l'attaque de l'hydrure d'étain s'effectue par la face inférieure, minimisant ainsi les interactions stériques entre le réactif et le substrat radicalaire.

Tableau 10. Réduction radicalaire d' α -bromo- β -alkoxyesters avec l'hydruire de tributylétain

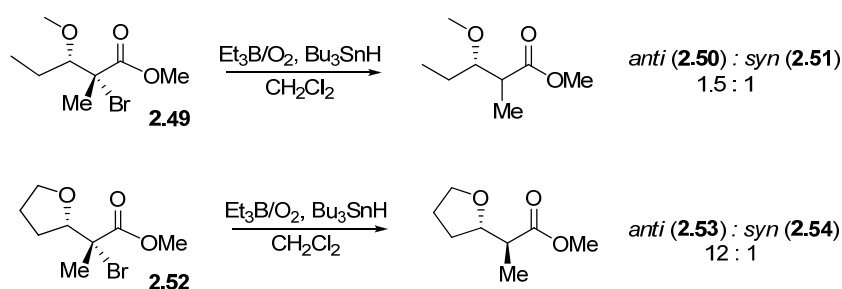


L'effet de la minimisation du moment dipolaire intramoléculaire a été observé en variant le substituant Y. Comme le démontrent les entrées 1 et 2, avec des groupements comme OMe et F, de bons ratios sont notés. Lorsque la présence d'un groupement comparable au niveau stérique comme le méthyle est utilisé (Y = Me), la sélectivité diminue grandement (entrée 3).¹²⁶ De plus, l'impact stérique relié au substituant en position β est illustré dans les entrées 4 à 6. En effet, en augmentant la grosseur et le caractère stabilisant par hyperconjugaison de R₁ (de Et à *t*Bu), une augmentation significative du ratio en faveur du produit *anti* est observée. Finalement, l'importance de l'effet allylique-1,3 a aussi été démontrée.^{124,127} Le radical généré en α de l'ester est délocalisé dans ce dernier ayant comme conséquence de positionner les carbones C1 et C2 dans un même plan. Le plus petit substituant, soit l'hydrogène, se place dans ce plan afin de minimiser l'effet allylique-1,3. L'utilisation d'un groupement CN en α du radical, conservant l'effet du dipôle mais étant linéaire, a conduit à de mauvais ratios.¹²⁶

2.3.1.2 Effet Exocyclique

Notre groupe a également démontré que la discrimination faciale du radical pouvait être significativement augmentée en liant les groupements du centre stéréogène responsable de la diastéréosélectivité.¹²⁸ La réduction radicalaire par transfert d'hydrogène du substrat acylique **2.49** au Schéma 43 donne une sélectivité faible tandis que son dérivé cyclique de type tétrahydrofurane **2.52** donne un ratio de 12 : 1 en faveur du produit *anti* **2.53**. En reliant les groupements méthoxy et éthyle pour former un cycle, l'attaque de Bu₃SnH par la face supérieure semble être plus difficile.

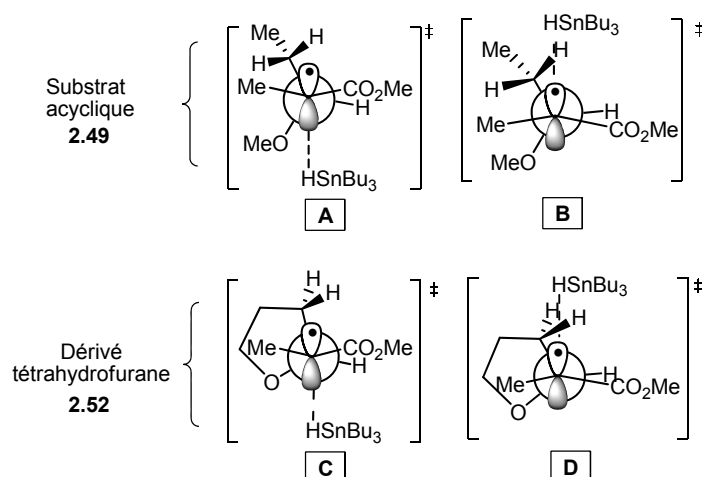
Schéma 43. L'effet exocyclique : augmentation du ratio en faveur du produit *anti*



Le terme utilisé afin de décrire l'impact du cycle en α du radical est l'*effet exocyclique*. Les états de transition pour expliquer ce phénomène sont illustrés à la Figure 5 et ont été proposés sur la base des données expérimentales provenant de diverses études.¹²⁸ Le modèle **A** tient compte de la minimisation énergétique de l'état de transition selon les facteurs stériques et électroniques décrits auparavant (état de transition **A**, Tableau 10). Le modèle **B**, quant à lui, est proposé comme étant l'état de transition menant au produit *syn*. Les réactions radicalaires sont généralement définies par des états de transition précoces¹²⁹ et les états de transition **A** et **B** devraient donc être similaires à la conformation préférentielle de l'état fondamental. La formation du produit majoritaire provient d'une attaque de l'hydrure de tributylétain sur la face inférieure du radical. Comme un ratio *anti* : *syn* de 1.5 : 1 est observé pour le substrat acyclique **2.50**, la différence d'énergie entre les états de transition **A** et **B**, c'est-à-dire

entre une attaque sur la face inférieure ou supérieure, doit être faible. La facilité de l'attaque faciale supérieure suggère que le rotamère favorisé est celui qui place la chaîne alkyle le plus loin du radical, maximisant ainsi la possibilité d'attaque de l'hydrure d'étain sur le site réactif.

Figure 5. Différents états de transition expliquant l'*effet exocyclique*



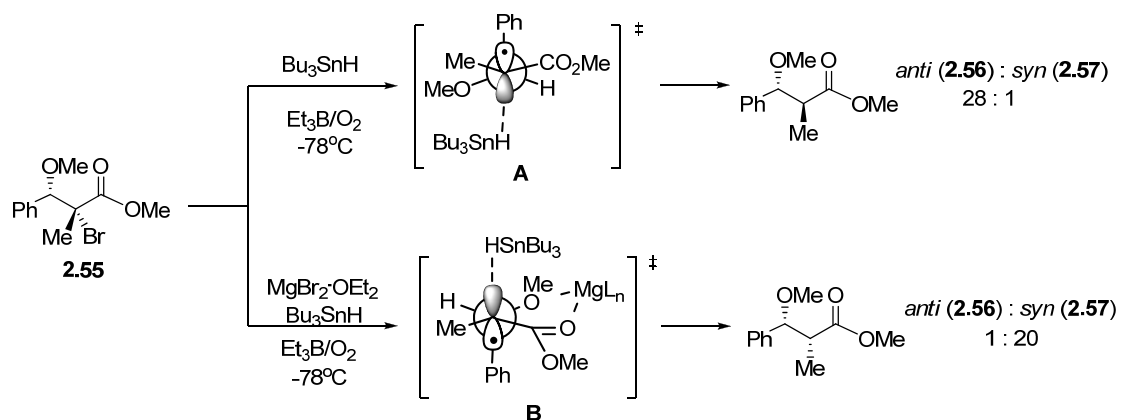
Le scénario change considérablement lorsque les groupements éthyle et OMe sont liés pour donner le dérivé tétrahydrofurane **2.52**. Malgré un changement structurel mineur de la molécule (perte de deux hydrogènes, addition d'un lien C-C), une augmentation significative de la sélectivité faciale est notée. Il est difficile de rationaliser cette augmentation de sélectivité en s'attardant qu'aux états de transition **A** et **C** menant au produit majoritaire. Cette préférence *anti* du radical exocyclique peut s'expliquer plutôt par une plus grande déstabilisation de l'état de transition menant au produit minoritaire (*syn*) par rapport au substrat acyclique (**B** vs **D**). La rigidité conformationnelle du radical provenant du dérivé tétrahydrofurane **2.52** oblige un des hydrogènes en C4 à se positionner au-dessus de la face supérieure et permet ainsi d'augmenter les interactions stériques avec le réactif. Donc, la différence d'énergie entre les états de transition **C** et **D** est plus grande que celle entre **A** et **B**, ce qui est rationalisé par une augmentation du ratio (12 : 1 vs 1.5 : 1) lors de réductions radicalaires de substrat possédant un cycle en position α du radical.

2.3.1.3 Effet Endocyclique

Malgré les résultats décrits auparavant au sujet de la *stéréosélection acyclique*, l'obtention de ratios élevés lors de réactions diastéréosélectives sous contrôle cinétique pour un isomère impliquant des molécules acycliques reste un défi d'actualité.¹³⁰ La liberté conformationnelle de ces molécules implique que plusieurs états de transition d'énergies similaires soient possibles, menant ainsi à de mauvaises sélectivités. Une restriction de cette flexibilité conformationnelle peut être obtenue en mimant des cycles temporaires à l'aide d'acides de Lewis. De cette façon, les effets électroniques et stériques associés avec le (ou les) centre(s) stéréogène(s) de la molécule peuvent être exploités afin de favoriser un état de transition. La complexation de métaux avec les sites basiques, diminuant ainsi le degré de rotation libre des espèces intermédiaires acycliques, augmente la différence entre les énergies des états de transition.

Les premiers exemples de l'utilisation d'acides de Lewis dans des réactions diastéréosélectives impliquant des espèces radicalaires ont été rapportés par notre laboratoire.¹³¹ La réduction radicalaire du bromure **2.55** dans les conditions classiques mène sélectivement au produit *anti* **2.56** via l'état de transition **A** (Schéma 44). En tenant compte des effets stériques et électroniques, nous avons jugé possible d'inverser la sélectivité faciale par l'ajout d'un acide de Lewis pour favoriser, cette fois-ci, l'état de transition **B**. Afin d'éviter les interactions défavorables avec le subsistant en C3, le réactif attaquerait alors sur la face supérieure. En effet, la réduction du bromure tertiaire **2.55** avec l'hydruure de tributylétain en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ permet la synthèse sélective de l'isomère *syn* **2.57** avec d'excellentes diastéréosélectivités.¹³² L'*effet endocyclique* est invoqué pour décrire cette sélectivité impressionnante lorsque le radical est piégé à l'intérieur du cycle temporaire formé. La formation d'un chélate bidentate dans ces réactions a été supportée par des études RMN ^{13}C avec les précurseurs radicalaires.¹³³

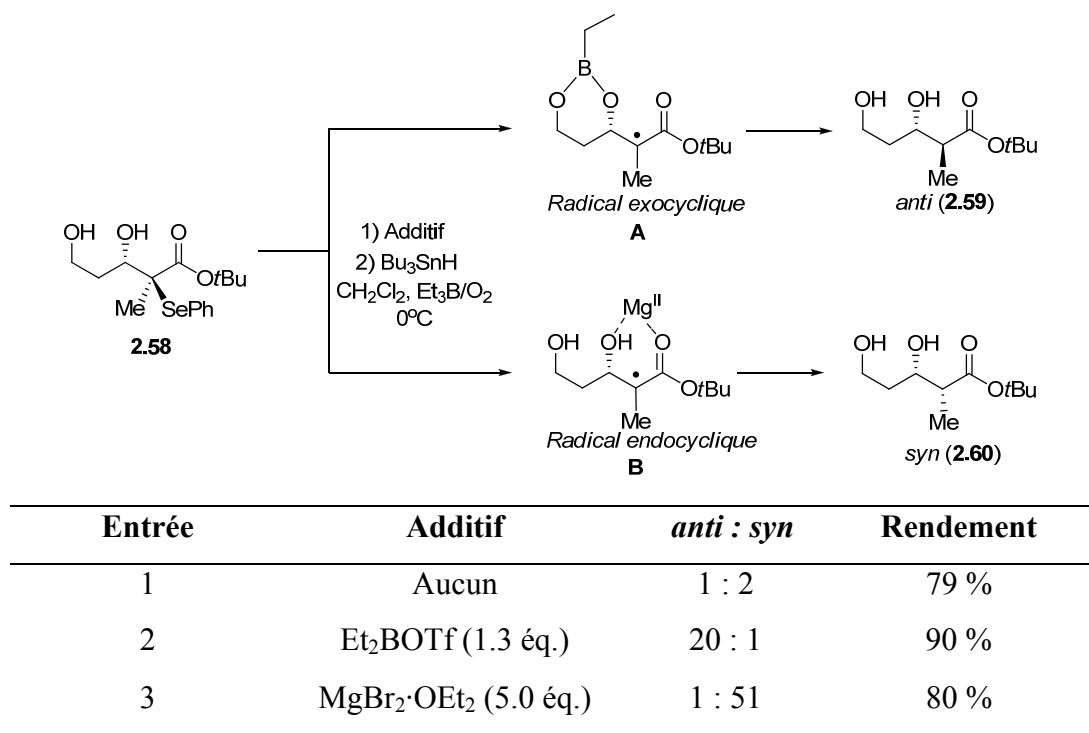
Schéma 44. Effet d'un additif dans la réduction radicalaire de l' α -bromo- β -méthoxyester **2.55** avec l'hydru de tributylétain – *Effet endocyclique*



2.3.1.4 Stratégies de synthèse à l'aide des acides de Lewis

Les résultats obtenus avec le dérivé **2.55** nous ont inspiré pour designer de nouvelles stratégies impliquant la formation de dérivés acycliques. Une hypothèse intéressante était de vérifier la possibilité d'utiliser un acide de Lewis afin de rigidifier de façon temporaire le radical acyclique et de contrôler ainsi l'issue stéréochimique via un effet *exocyclique* et *endocyclique*. Dans les conditions classiques de réduction radicalaire sans acide de Lewis, le diol phénylsélené **2.58** démontre une légère sélectivité *syn* (entrée 1, Tableau 11). Ce faible ratio est rationalisé par un état de transition similaire à celui de l'*effet endocyclique* dans lequel le pont hydrogène ferait office d'acide de Lewis bidentate entre l'alcool secondaire et le carbonyle.

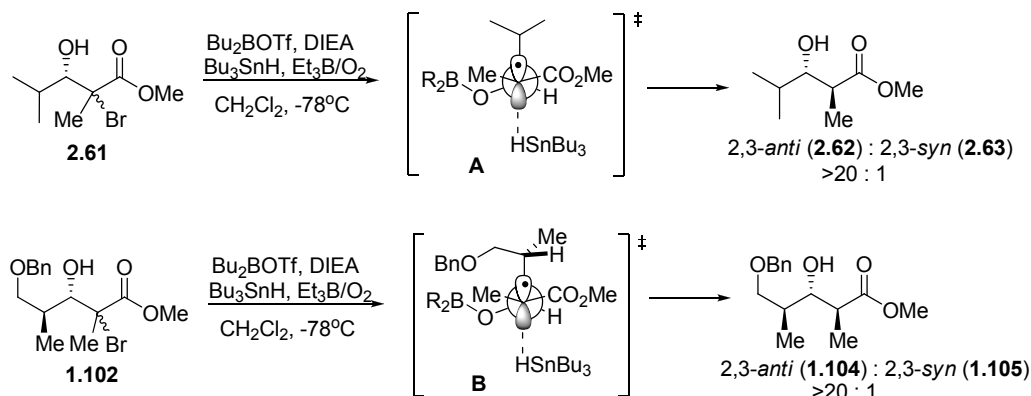
Tableau 11. Diastéréosélectivité observée lors de la complexation d'acide de Lewis avec le radical 3,5-bis-hydroxyester **2.58**



Cependant, lorsque Et₂BOTf est pré-mélangé avec le substrat, la formation d'un cycle entre le bore et les deux oxygènes avant le transfert d'hydrogène a été observé et a renversé la diastéréosélectivité en faveur du produit *anti* **2.59** (entrée 2). Le boronate dérivé de **2.58** a été isolé et caractérisé par spectroscopie RMN ¹H et ¹¹B.⁷⁸ La formation *in situ* de ce dernier permet à la réduction radicalaire d'être stéréosélective en prenant avantage de l'*effet exocyclique* (voir A). Alternativement, tel que démontré à l'entrée 3, l'addition d'un excès de MgBr₂·OEt₂ avant l'addition de l'hydrure de tributylétain a favorisé la formation d'un complexe bidentate avec l'oxygène de l'ester et l'alcool afin de donner sélectivement le produit *syn* **2.60** via l'*effet endocyclique* (voir B). Donc, il est possible à partir d'un même substrat de prédire l'issue de la stéréochimie de la réduction radicalaire par un choix judicieux de l'acide de Lewis.

Cette stratégie a inspiré des collègues pour la synthèse des motifs propionates de type stéréotriade à partir d'une séquence de réaction de Mukaiyama et de réduction radicalaire (Schéma 24).^{79,80} Récemment, des résultats intéressants nous ont permis de mieux comprendre les mécanismes réactionnels concernant les réactions radicalaires en présence de bore. Lors de la réduction de l' α -bromo- β -hydroxyester **2.61** avec un acide de Lewis dérivé du bore, un ratio de >20 : 1 en faveur du produit *anti* a été obtenu (Schéma 45, état de transition **A**). Ainsi, la chaîne isopropyle serait suffisamment encombrée pour favoriser l'état de transition proposé en forçant le rotamère à bloquer la face supérieure (*stéréosélection acyclique*). De plus, un effet électronique de stabilisation de l'orbital *p* du radical est évoquée via la σ -donation du lien C3-C4. Un effet similaire peut être suggéré lors de la réduction de **1.102**. Dans ce cas-ci, même si le bore ne chélate pas l'oxygène de la fonction éther tel qu'illustré dans l'état de transition **B**, nous observons un ratio de >20 : 1 en faveur du produit *anti* **1.104**. À ce jour, nous croyons que le bore joue plutôt le rôle de groupement protecteur temporaire, prévenant ainsi un pont H entre l'alcool secondaire et le carbonyle. Des études sur l'impact électronique de la formation d'un borinate dans les réductions radicalaires sont en cours.

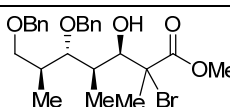
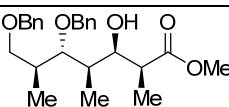
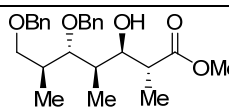
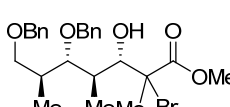
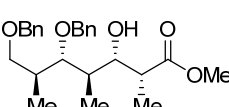
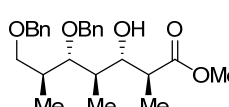
Schéma 45. Impact de l'acide de Lewis de bore lors de réduction radicalaire sur divers α -bromo- β -hydroxyesters



2.3.2 Réductions radicalaires des substats bromés obtenus à partir de l'aldéhyde 2,3-*anti*-3,4-*anti*

Les adduits de Mukaiyama du Tableau 3 obtenus à partir de l'aldéhyde 2,3-*anti*-3,4-*anti* **2.5** ont été soumis aux réductions radicalaires en présence d'acides de Lewis. Les résultats présentés au Tableau 12 démontrent le potentiel itératif de la méthodologie.¹⁰⁵ L'utilisation de triméthylaluminium (AlMe₃) pour former les produits 2,3-*syn* **2.64** et **2.66** via l'*effet endocyclique* s'est avéré un choix judicieux.

Tableau 12. Réductions radicalaires des α -bromo- β -hydroxyesters obtenus de la séquence itérative sur l'aldéhyde 2,3-*anti*-3,4-*anti*

Entrée ^a	Acide de Lewis	Ratio <i>syn</i> : <i>anti</i> ^b	Rendement ^c
 2.6 , 3,4- <i>syn</i>	Acide de Lewis Bu ₃ SnH, Et ₃ B/O ₂ CH ₂ Cl ₂ , -78°C	 2.64 , 2,3- <i>syn</i>	 2.65 , 2,3- <i>anti</i>
1	AlMe ₃	>20 : 1	77 %
2 ^d	Bu ₂ BOTf	1 : >20	70 %
 2.7 , 3,4- <i>anti</i>	Acide de Lewis Bu ₃ SnH, Et ₃ B/O ₂ CH ₂ Cl ₂ , -78°C	 2.66 , 2,3- <i>syn</i>	 2.67 , 2,3- <i>anti</i>
3	AlMe ₃	>20 : 1	76 %
4 ^d	Bu ₂ BOTf	1 : >20	85 %

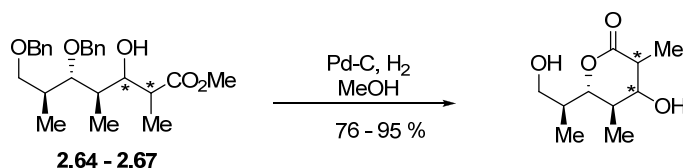
^a Les substrats **2.6** ou **2.7** (0.1 M) ont été prétraités avec l'acide de Lewis approprié suivi de Bu₃SnH (1.5 équiv.) dans le CH₂Cl₂ à -78°C. L'addition d'air et de Et₃B (0.2 équiv) toutes les 30 min. a été effectuée jusqu'à ce que la réaction soit complète par CCM. ^b Ratios ont été déterminés par spectroscopie RMN ¹H. ^c Rendements des produits isolés. ^d *i*Pr₂NEt (1.5 équiv.) a été ajouté au mélange réactionnel avant l'acide de Lewis.

Tel que discuté à la section 2.3.1.4, des doutes quant à la formation d'un chélate entre les oxygènes C3 et C5 pour expliquer la diastéréosélectivité exocyclique ont été émis. Dans ce cas, l'intermédiaire cyclique aurait trois substituants et pourrait donc concurrencer le chemin endocyclique. Comme un ratio de >20 : 1 en faveur des produits

anti **2.65** et **2.67** est observé (entrées 2 et 4), les éléments de contrôle de la voie acyclique suffisent pour dicter l'issue stéréosélective de la réaction. Il est intéressant de noter que le borinate formé n'a aucune affinité avec l'oxygène du carbonyle de l'ester. Les quatre polypropionates stéréopentades dérivés de l'aldéhyde 2,3-*anti*-3,4-*anti* **2.5** ont ainsi été obtenus sélectivement et avec de bons rendements.

Les relations stéréochimiques ont été confirmées par hydrogénolyse des benzyles puis cyclisation des triols alors obtenus pour conduire aux lactones correspondantes.¹³⁴ Une étude de spectroscopie RMN ¹H des constantes de couplage a permis de confirmer les relations chimiques présentées.

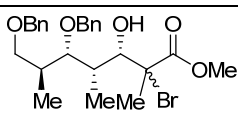
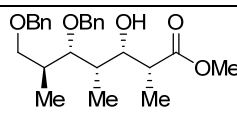
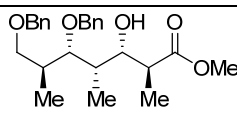
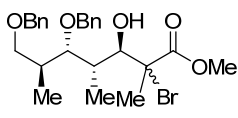
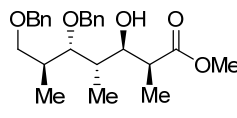
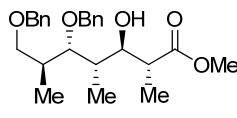
Schéma 46. Preuve de structure pour les motifs polypropionates stéréopentades dérivés de l'aldéhyde 2,3-*anti*-3,4-*anti* **2.5**



2.3.3 Réductions radicalaires des substrats bromés obtenus à partir de l'aldéhyde 2,3-*syn*-3,4-*anti*

Dans le cas des α -bromo- β -hydroxyesters dérivés de l'ester 2,3-*syn*-3,4-*anti* **1.105**, d'excellents résultats ont aussi été obtenus (Tableau 13). Une précomplexation du précurseur radicalaire avec un excès de AlMe_3 permet le contrôle via l'*effet endocyclique* afin de donner le produit ayant une relation 2,3-*syn*. Les entrées 1 et 3 témoignent de l'efficacité de ce dernier avec des ratios impressionnants (>20 : 1) en faveur du polypropionate désiré (**2.68** et **2.70**).

Tableau 13. Réductions radicalaires des α -bromo- β -hydroxyesters obtenus de la séquence itérative sur l'aldéhyde 2,3-*syn*-3,4-*anti*

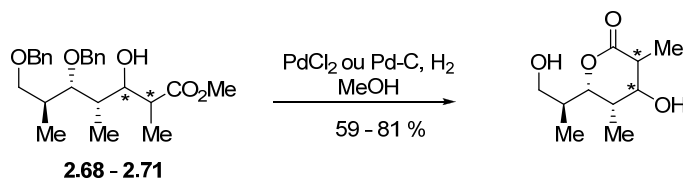
Entrée ^a	Acide de Lewis	Ratio <i>syn</i> : <i>anti</i> ^b	Rendement ^c
 2.11 , 3,4- <i>syn</i>	Acide de Lewis $\xrightarrow{\text{Bu}_3\text{SnH, Et}_3\text{B/O}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2, -78^\circ\text{C}}$	 2.68 , 2,3- <i>syn</i>	 2.69 , 2,3- <i>anti</i>
1	AlMe_3	>20 : 1	84 %
2 ^d	Bu_2BOTf	1 : >20	90 %
 2.12 , 3,4- <i>anti</i>	Acide de Lewis $\xrightarrow{\text{Bu}_3\text{SnH, Et}_3\text{B/O}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2, -78^\circ\text{C}}$	 2.70 , 2,3- <i>syn</i>	 2.71 , 2,3- <i>anti</i>
3	AlMe_3	>20 : 1	83 %
4 ^d	Bu_2BOTf	1 : >20	89 %

^a Les substrats **2.11** ou **2.12** (0.1 M) ont été prétraités avec l'acide de Lewis approprié suivi de Bu_3SnH (1.5 équiv.) dans le CH_2Cl_2 à -78°C . L'addition d'air et de Et_3B (0.2 équiv) toutes les 30 min. a été effectuée jusqu'à ce que la réaction soit complète par CCM. ^b Ratios ont été déterminés par spectroscopie RMN ^1H . ^c Rendements des produits isolés. ^d $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.5 équiv.) a été ajouté au mélange réactionnel avant l'acide de Lewis.

Le contrôle acyclique par formation du borinate préalablement à l'ajout de l'hydruide de tributylétain aux α -bromo- β -hydroxyesters a été très efficace pour donner les motifs 2,3-*anti* **2.69** et **2.71**, tel que démontrés par les résultats aux entrées 2 et 4 du Tableau 13. Donc, le bore a probablement joué le rôle de groupement protecteur temporaire prévenant la formation d'un pont H entre l'alcool en position C3 et l'oxygène du carbonyle. Nous croyons que la réaction s'effectue sous un contrôle de *stéréosélection acyclique* car la formation d'un cycle temporaire entre le bore et l'oxygène en C5 impliquerait des interactions stériques défavorables entre les substituants sur le cycle. Cependant, ce contrôle acyclique suffit et d'excellentes sélectivités sont observées.

Tout comme dans le cas des motifs obtenus à la section 2.3.2, les relations stéréochimiques des produits ont été confirmées à l'aide d'études spectroscopiques de RMN ^1H .¹³⁵ La cyclisation a été effectuée également en présence de palladium et d'une atmosphère positive d'hydrogène. Les produits débenzylés ont été cyclisés pour donner les lactones correspondantes. Les constantes de couplage confirment les structures illustrées dans le Tableau 13.

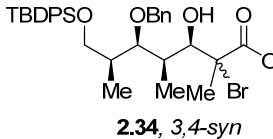
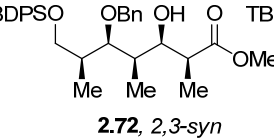
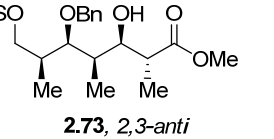
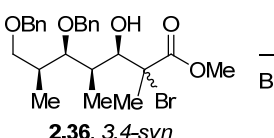
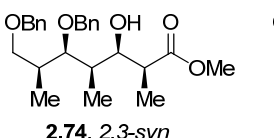
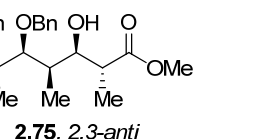
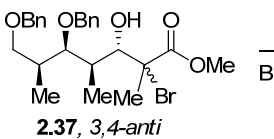
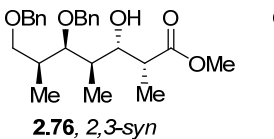
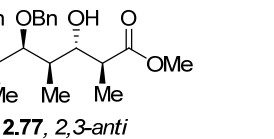
Schéma 47. Preuve de structure pour les motifs polypropionates stéréopentades dérivés de l'aldéhyde 2,3-*syn*-3,4-*anti* **2.10**



2.3.4 Réductions radicalaires des substans bromés obtenus à partir de l'aldéhyde 2,3-*syn*-3,4-*syn*

Ayant la moitié des motifs polypropionates en main, nous étions curieux de vérifier si l'accès aux huit autres motifs était possible. Le Tableau 14 présente les résultats obtenus avec les bromures **2.34**, **2.36** et **2.37**. Les réductions radicalaires sous contrôle endocylique ont été, encore une fois, très sélectives (entrées 1, 3 et 5). La précomplexation avec AlMe₃ permet d'obtenir les motifs **2.72**, **2.74** et **2.76** ayant une relation 2,3-*syn*.

Tableau 14. Réductions radicalaires des α -bromo- β -hydroxyesters obtenus de la séquence itérative sur l'aldéhyde 2,3-*syn*-3,4-*syn*

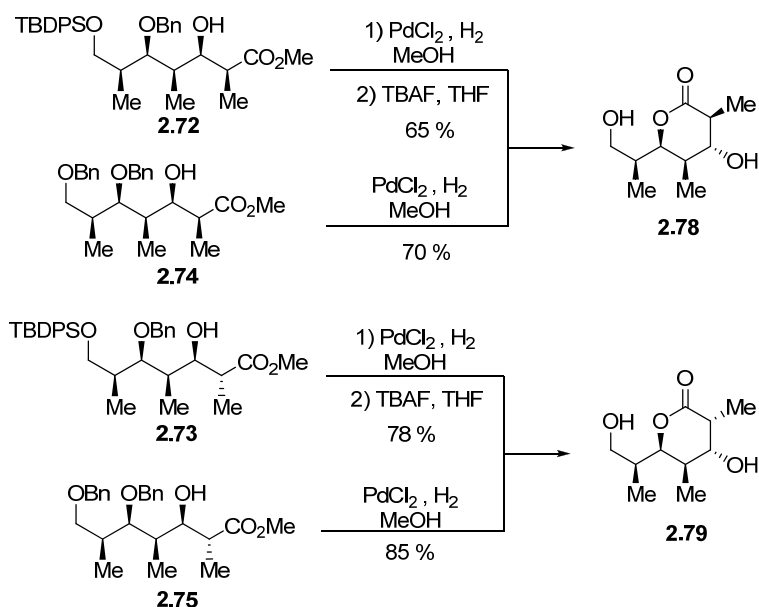
Entrée ^a	Acide de Lewis	Ratio <i>syn</i> : <i>anti</i> ^b	Rendement ^c
 2.34 , 3,4- <i>syn</i>	Acide de Lewis Bu_3SnH , $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$, CH_2Cl_2 , -78°C	 2.72 , 2,3- <i>syn</i>	 2.73 , 2,3- <i>anti</i>
1	AlMe_3	>20 : 1	77 %
2 ^d	Bu_2BOTf	1 : >20	71 %
 2.36 , 3,4- <i>syn</i>	Acide de Lewis Bu_3SnH , $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$, CH_2Cl_2 , -78°C	 2.74 , 2,3- <i>syn</i>	 2.75 , 2,3- <i>anti</i>
3	AlMe_3	>20 : 1	84 %
4 ^d	Bu_2BOTf	1 : >20	82 %
 2.37 , 3,4- <i>anti</i>	Acide de Lewis Bu_3SnH , $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$, CH_2Cl_2 , -78°C	 2.76 , 2,3- <i>syn</i>	 2.77 , 2,3- <i>anti</i>
5	AlMe_3	>20 : 1	81 %
6 ^d	Bu_2BOTf	1 : >20	83 %

^a Les substrats (0.1 M) ont été prétraités avec l'acide de Lewis approprié suivi de Bu_3SnH (1.5 équiv.) dans le CH_2Cl_2 à -78°C . L'addition d'air et de Et_3B (0.2 équiv.) toutes les 30 min. a été effectuée jusqu'à ce que la réaction soit complète par CCM. ^b Ratios ont été déterminés par spectroscopie RMN ^1H . ^c Rendements des produits isolés. ^d $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.5 équiv.) a été ajouté au mélange réactionnel avant l'acide de Lewis.

L'accès aux motifs 2,3-*anti* s'est révélé tout aussi efficace car la formation du borinate avant l'ajout de l'agent réducteur a mené aux motifs désirés **2.73**, **2.75** et **2.77** (entrées 2, 4 et 6). Ces résultats sont très encourageants et nous permettent de croire que la construction des 16 motifs est possible. Le substrat **2.34** ayant un groupement TBDPS démontre que certains motifs peuvent être générés avec des groupements protecteurs différents, accroissant ainsi la versatilité de la méthodologie.

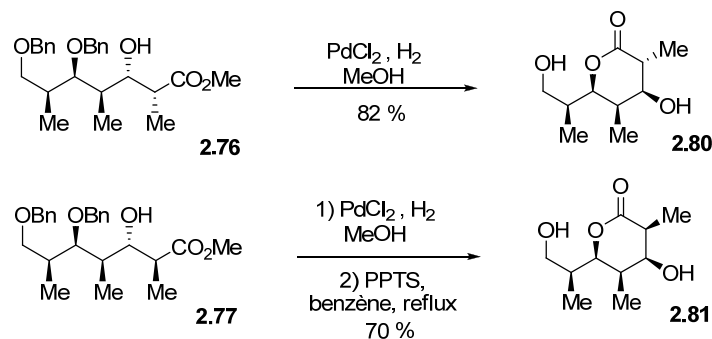
Le Schéma 48 illustre les transformations effectuées afin de prouver les relations stéréochimiques des polypropionates 3,4-*syn*-4,5-*syn*-5,6-*syn* **2.72**, **2.73**, **2.74** et **2.75**. Les produits bis-benzylés ont été cyclisés directement suite au traitement avec PdCl₂ et une source d'hydrogène. Les polypropionates ayant un TBDPS primaire ont été traités avec TBAF avant d'effectuer la réaction de débenzylation. Les substrats **2.72** et **2.74** ont mené au même produit **2.78** tandis que les polypropionates **2.73** et **2.75** ont donné la lactone **2.79**. Les constantes de couplages observées par RMN ¹H confirment les stéréochimies relatives illustrées.

Schéma 48. Preuves de structures pour les motifs polypropionates 3,4-*syn* de type stéréopentade dérivés des aldéhydes 2,3-*syn*-3,4-*syn*



La réaction de débenzylation a également été effectuée sur les polypropionates 3,4-*anti*-4,5-*syn*-5,6-*syn* **2.76** et **2.77** afin d'obtenir les produits cyclisés. Les lactones **2.80** et **2.81** ont ainsi été obtenues avec de très bons rendements (Schéma 49). L'étude par RMN ¹H de leurs structures cycliques a permis de confirmer les relations stéréochimiques.

Schéma 49. Preuves de structures pour les motifs polypropionates 3,4-*anti* de type stéréopentade dérivés de l'aldéhyde 2,3-*syn*-3,4-*syn*

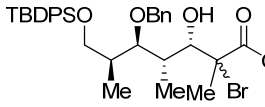
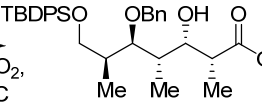
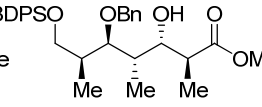
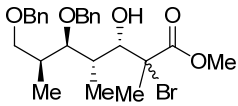
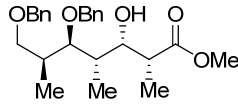
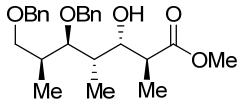
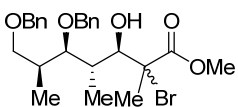
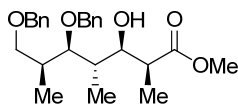
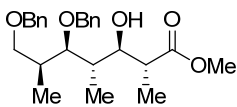


En somme, les 4 motifs polypropionates de type stéréopentade ont été générés rapidement à partir des aldéhydes 2,3-*syn*-3,4-*syn* **2.30** et **2.33**. Afin de compléter notre objectif, il restait à vérifier le potentiel de la séquence itérative sur le motif 2,3-*anti*-3,4-*syn*.

2.3.5 Réductions radicalaires des substrats bromés obtenus à partir de l'aldéhyde 2,3-*anti*-3,4-*syn*

Les réactions sous contrôle endocyclique (précomplexation du substrat avec un excès de AlMe_3) ont mené sélectivement aux produits réduits **2.82**, **2.84** et **2.86** avec d'excellentes sélectivités et de très bons rendements (Tableau 15, entrée 1, 3 et 5). Cette transformation a été efficace dans tous les cas, c'est-à-dire les huit substrats bromés ont tous donné les produits 2,3-*syn* exclusivement. Il restait à effectuer les réductions radicalaires en présence de Bu_2BOTf et de DIEA. Les substrats bromés **2.48** ont mené exclusivement au polypropionate **2.87** (entrée 6) tandis qu'un résultat très surprenant a été obtenu avec les substrats **2.45** et **2.47**. Dans les deux cas, les mêmes conditions que celles utilisées précédemment n'ont mené à aucune sélectivité notable (entrées 2 et 4). Les motifs **2.83** et **2.85** ont pu être séparés et isolés suite à une purification par chromatographie sur silice.

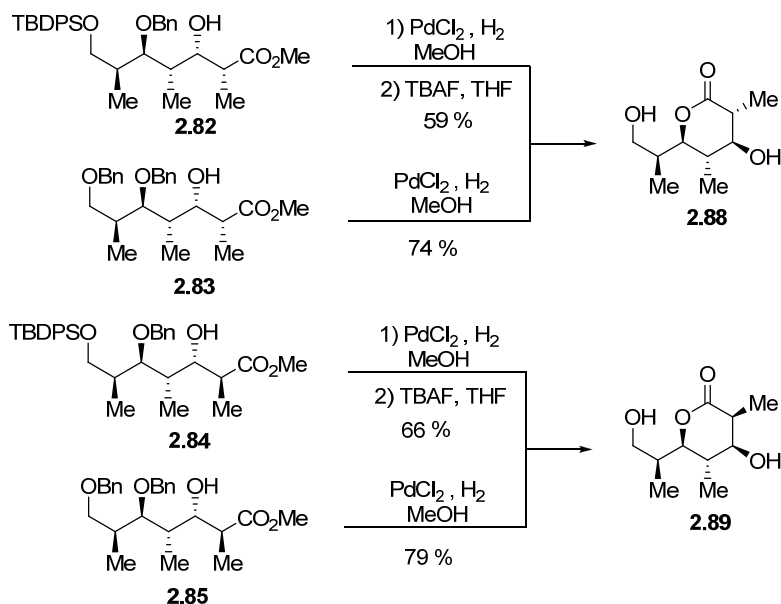
Tableau 15. Réductions radicalaires des α -bromo- β -hydroxyesters obtenus de la séquence itérative sur l'aldéhyde 2,3-*anti*-3,4-*syn*

Entrée ^a	Acide de Lewis	Ratio <i>syn</i> : <i>anti</i> ^b	Rendement ^c
 2.45 , 3,4- <i>syn</i>	Acide de Lewis $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, -78^\circ\text{C}]{\text{Bu}_3\text{SnH}, \text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2}$	 2.82 , 2,3- <i>syn</i>	 2.83 , 2,3- <i>anti</i>
1	AlMe_3	>20 : 1	74 %
2 ^d	Bu_2BOTf	1 : 1.8	77 % ^e
 2.47 , 3,4- <i>syn</i>	Acide de Lewis $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, -78^\circ\text{C}]{\text{Bu}_3\text{SnH}, \text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2}$	 2.84 , 2,3- <i>syn</i>	 2.85 , 2,3- <i>anti</i>
3	AlMe_3	>20 : 1	81 %
4 ^d	Bu_2BOTf	1 : 1.4	84 % ^e
 2.48 , 3,4- <i>anti</i>	Acide de Lewis $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, -78^\circ\text{C}]{\text{Bu}_3\text{SnH}, \text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2}$	 2.86 , 2,3- <i>syn</i>	 2.87 , 2,3- <i>anti</i>
5	AlMe_3	>20 : 1	78 %
6 ^d	Bu_2BOTf	1 : >20	79 %

^a Les substrats (0.1 M) ont été prétraités avec l'acide de Lewis approprié suivi de Bu_3SnH (1.5 équiv.) dans le CH_2Cl_2 à -78°C . L'addition d'air et de Et_3B (0.2 équiv.) toutes les 30 min. a été effectuée jusqu'à ce que la réaction soit complète par CCM. ^b Ratios ont été déterminés par spectroscopie RMN ^1H . ^c Rendements des produits isolés. ^d $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.5 équiv.) a été ajouté au mélange réactionnel avant l'acide de Lewis. ^e Rendements combinés des deux diastéréoisomères.

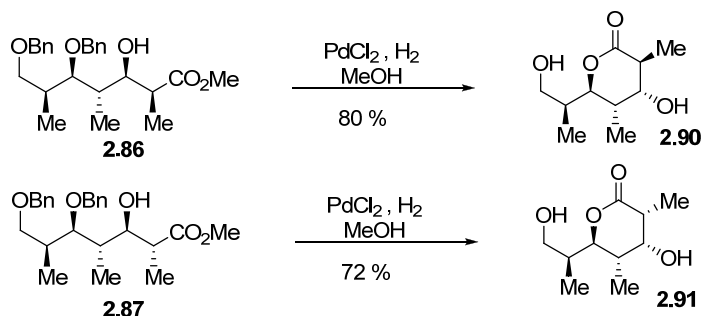
Les preuves de structure ont été réalisées en préparant les lactones de façon analogue aux procédures décrites préalablement. Le Schéma 50 décrit les transformations effectuées afin de prouver les relations stéréochimiques des polypropionates **2.82**, **2.83**, **2.84** et **2.85** ayant une relation 3,4-*syn*. Les constantes de couplage obtenues en RMN ^1H supportent les stéréochimies proposées selon l'acide de Lewis utilisés dans la transformation de Mukaiyama et le transfert d'hydrogène.

Schéma 50. Preuves de structures pour les motifs polypropionates 3,4-*syn* de type stéréopentade dérivés des aldéhydes 2,3-*anti*-3,4-*syn* **2.40** et **2.44**



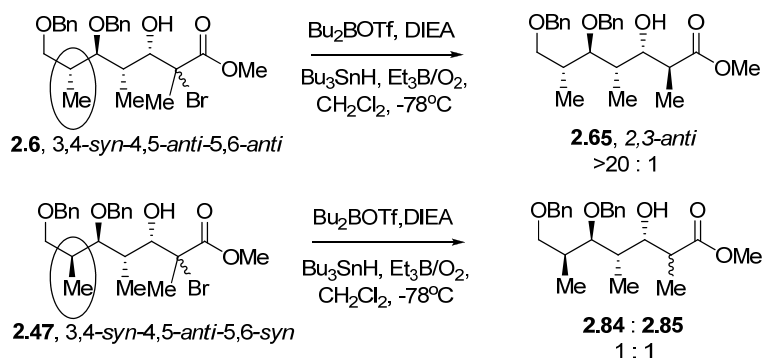
Le Schéma 51 s'attarde aux réactions nécessaires pour transformer les esters 3,4-*anti* **2.86** et **2.87** en lactone. Encore une fois, l'utilisation de palladium (PdCl_2) sous une atmosphère positive d'hydrogène a permis d'obtenir les produits cycliques désirés et confirmer ainsi les stéréochimies.

Schéma 51. Preuves de structures pour les motifs polypropionates 3,4-*anti* de type stéréopentade dérivés de l'aldéhyde 2,3-*anti*-3,4-*syn* **2.44**



Les résultats obtenus avec les substrats bromés **2.45** et **2.47** lors de la réduction radicalaire en présence de Bu₂BOTf étaient inattendus. Les sept autres motifs ayant été sélectivement transformés en produits 2,3-*anti*, il est difficile de comprendre la particularité du comportement de cette transformation. Ce qui est encore plus impressionnant, c'est lorsqu'on compare les résultats obtenus avec les substrats bromés 3,4-*syn*-4,5-*anti*-5,6-*anti* **2.6** et 3,4-*syn*-4,5-*anti*-5,6-*syn* **2.47** (Schéma 52). Ainsi, la seule différence entre ces deux composés est la configuration du centre en C6, c'est-à-dire le centre stéréogène le plus éloigné du centre réactionnel.

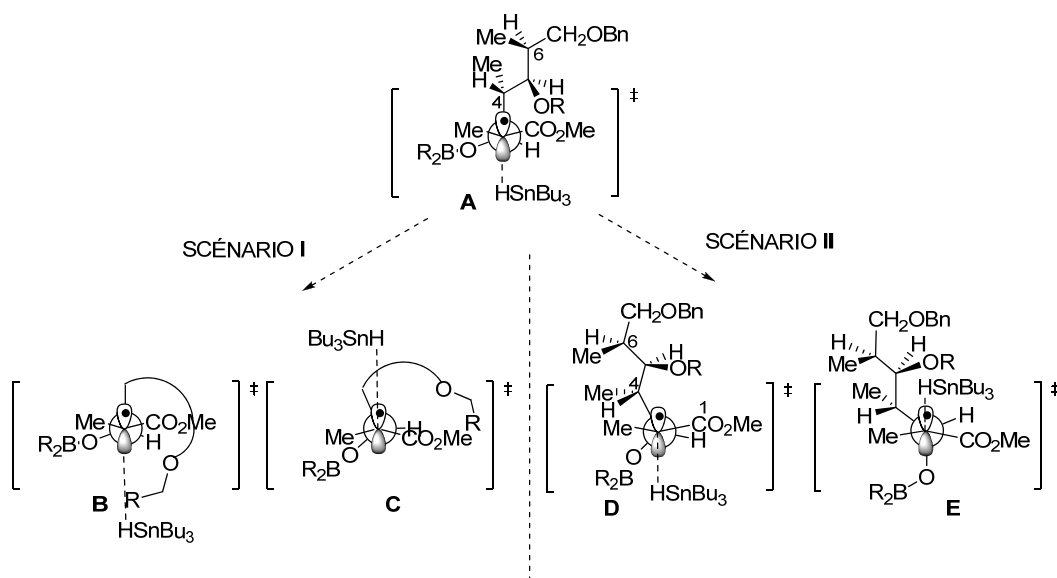
Schéma 52. Impact de la stéréochimie en C6 sur la sélectivité lors du transfert d'hydrogène



D'après les résultats expérimentaux, cette inversion a toutefois un impact significatif sur la sélectivité du transfert d'hydrogène en contrôle acyclique. Il est surprenant qu'un centre stéréogène aussi loin du site réactionnel puisse mener à une transformation non sélective. Tout de même, nous voulions comprendre ce qui se passait et surtout apporter une solution afin de synthétiser le dernier motif pour compléter notre objectif initial. Il est important de noter que la réaction avec **2.47** a été testée dans différentes conditions (concentration, température, Et₂BOTf,...) et aucune amélioration significative n'a été notée. Afin d'expliquer cette sélectivité, les états de transition illustrés au Schéma 53 ont été proposés.

Tout d'abord, en s'attardant à l'état de transition **A** (celui utilisé pour expliquer les sélectivités *anti*) il est difficile d'expliquer les résultats obtenus. Il est important de souligner que les interactions stériques sont minimisées (interactions *syn*-pentane¹³⁶) dans la chaîne polypropionate.¹³⁷ Fait important, comme le résultat expérimental mène à une sélectivité d'environ 1 : 1, la différence d'énergie des états de transition menant aux deux produits en conditions cinétiques doit être pratiquement nulle. Donc, une situation différente de l'état de transition **A** doit se produire.

Schéma 53. États de transition possibles pouvant expliquer la faible sélectivité dans la réaction de transfert d'hydrogène sous contrôle acyclique



Le scénario I propose que la longueur de la chaîne polypropionate et son repliement dans l'espace puissent faire en sorte que cela interfère avec la trajectoire d'attaque de l'hydrure de tributylétain (état de transition **B**). Ce phénomène aurait comme conséquence d'augmenter l'énergie relative de l'état de transition menant au produit *anti*, diminuant ainsi la différence des énergies relatives des deux états de transition. Les états de transition **B** et **C**, d'énergie similaire, pourraient expliquer les problèmes de sélectivités.

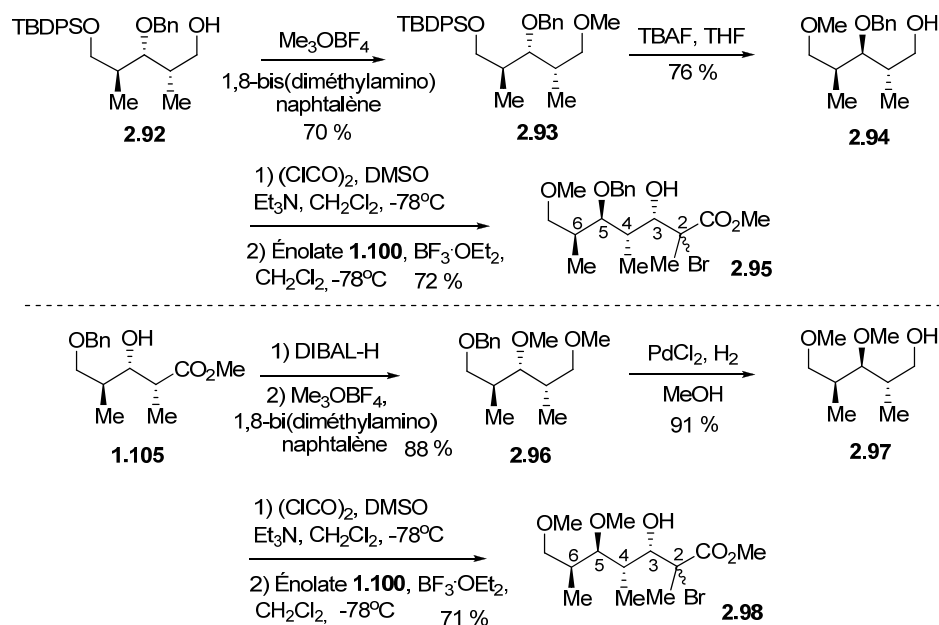
Le scénario II, quant à lui, suggère plutôt que c'est l'énergie de l'état de transition menant au produit 2,3-*syn* qui serait diminuée. Pour que l'approche de l'étain par la face du dessus soit possible, le lien C3-C4 ne peut être aligné avec l'orbitale du radical. Afin de diminuer cet effet stabilisateur par rétrodonation du lien dans l'orbitale pauvre en électron, des interactions défavorables peuvent être pris en considération. En regardant l'état de transition **A**, le groupement alkoxy en C5 semble pointer vers la fonctionnalité ester adjacente au site réactionnel. Il est possible que des interactions (stériques ou électroniques) forcent donc une certaine rotation au niveau du lien C3-C4. Dans le cas de l'état de transition **E**, le lien C-O est tout de même aligné avec l'orbitale du radical. Cette donation, moins importante que le lien C3-C4, stabiliserait l'état de transition **E** proposé par rapport à **D**. De plus, la minimisation du moment dipolaire de la molécule en **E** semble favorable comparativement aux états de transition **A** et **D**. Ces derniers mènent au produit 2,3-*anti* et sont relativement similaires en énergie. Donc, l'approche du réactif en **D** (ou en **A**) doit être similaire à celle de l'état de transition **E** afin d'expliquer les faibles ratios observés.

Finalement, les états de transition du scénario II seraient probablement plus bas en énergie relative que ceux proposés dans le scénario I. Dans ce dernier, des interactions stériques plus importantes seraient impliquées dans les trajectoires d'attaque du réactif. En somme, afin d'élucider le scénario le plus probable, des substrats pouvant nous apporter des informations supplémentaires ont été synthétisés et soumis à la réaction de transfert d'hydrogène en présence de Bu₂BOTf et de DIEA.

Le Schéma 54 décrit la synthèse des substrats bromés **2.95** et **2.98** dont les groupements hydroxy sont protégés par des substituants méthyles (soit partiellement ou complètement). Premièrement, l'alcool **2.92**¹³⁸ a été méthylé à l'aide du réactif de Meerwein (Me₃OBf₄) et d'une base pour donner le produit **2.93**. Par la suite, le TBDPS a été clivé dans les conditions habituelles (TBAF). L'oxydation suivie d'une aldolisation de Mukaiyama avec l'énolate **1.100** et l'acide de Lewis BF₃·OEt₂ a généré les adduits **2.95** désirés. Le deuxième substrat a été préparé à partir de l'ester 2,3-*syn*-

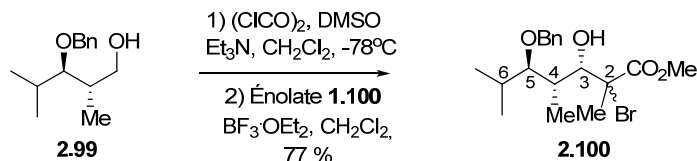
3,4-*anti* **1.105**. La réduction de l'ester a donné le diol qui a été par la suite traité avec un excès de l'agent alkylant Me_3OBF_4 pour mener au produit **2.96**. Le clivage du benzyle suivie de la séquence d'oxydation/aldolisation de Mukaiyama a donné les précurseurs radicalaires désirés **2.98**.

Schéma 54. Synthèse des précurseurs bromés **2.95** et **2.98**



Le Schéma 55 présente la synthèse d'un autre substrat pouvant être testé afin d'apporter de l'information sur l'impact du centre stéréogène en C6 sur la sélectivité. Le produit **2.100** a la particularité que le centre en C6 n'est plus chiral. Ce dernier a été préparé à partir de l'alcool **2.99** obtenu selon les conditions rapportées par Evans.¹³⁹ L'oxydation de l'alcool suivie de la réaction de Mukaiyama dans les conditions Felkin-Anh a donné le substrat désiré **2.100**.

Schéma 55. Synthèse des précurseurs bromés **2.100**



Les résultats obtenus lors de cette étude sont présentés au Tableau 16. Initialement, nous avons séparé les deux diastéréoisomères bromés **2.47a** et **2.47b** et nous avons effectué les réductions radicalaires dans les conditions décrites pour le contrôle acyclique (précomplexation avec Bu_2BOTf et DIEA). Auparavant, nous avons observé dans certains cas que la stéréochimie du précurseur radicalaire pouvait avoir un impact sur la stéréosélectivité, en particulier lorsque la formation d'un cycle temporaire est nécessaire.¹⁴⁰ Sans surprise, les deux réactions conduites en parallèle ont mené au même résultat, c'est-à-dire à aucune sélectivité (entrées 3 et 4).

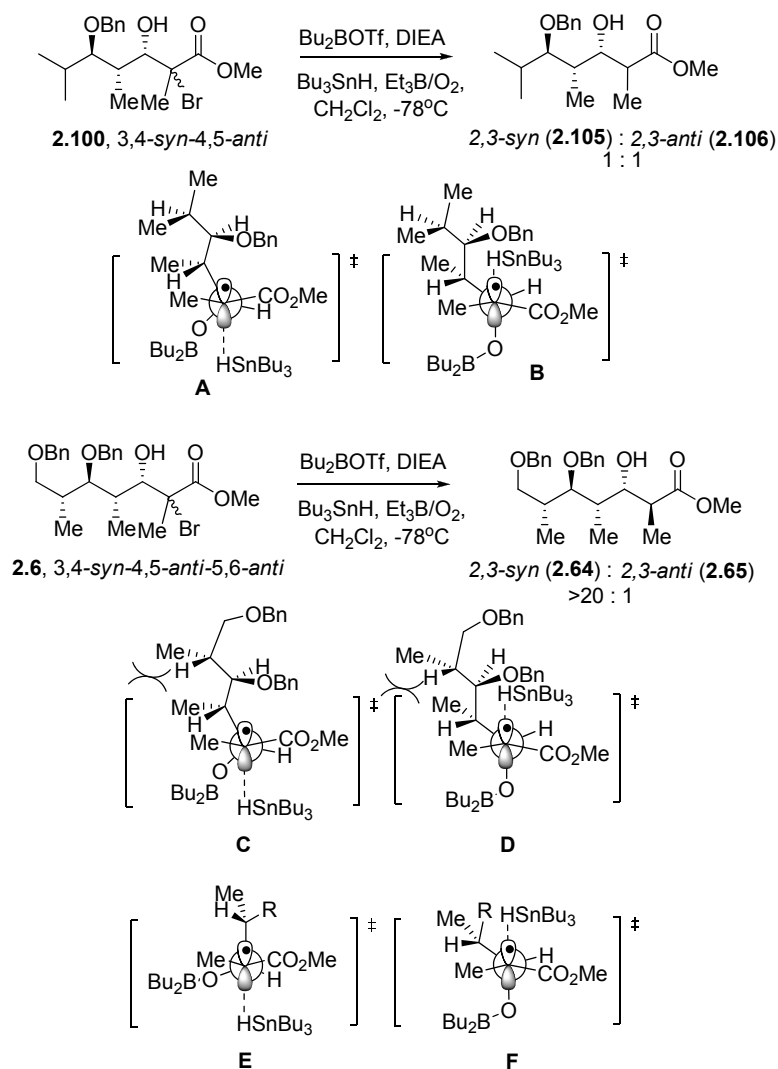
Par la suite, nous avons effectué la réaction de transfert d'hydrogène sans l'ajout de l'acide de Lewis (Bu_2BOTf). Cette réaction nous permettait de conclure que la formation du borinate ne semble pas en cause. L'entrée 5 indique un ratio de 2 : 1 favorisant le produit 2,3-*syn* **2.84** tandis qu'à l'entrée 2 (conditions de contrôle acyclique), le ratio favorise légèrement le produit 2,3-*anti* **2.85**. Ceci suggère que la formation du borinate a bien lieu et que le problème provient d'un biais conformationnel propre à la chaîne polypropionate de la molécule.

cause de la détérioration du ratio et que l'hypothèse au sujet de l'interaction stérique défavorable entre le groupement protecteur de l'hydroxy en C5 et le réactif n'expliquerait pas les mauvaises sélectivités.

Dans le même ordre d'idée, l'entrée 8 démontre que le substrat **2.100** a conduit, lui aussi, à de faibles sélectivités. Ce résultat nous apporte de l'information importante sur les états de transition pouvant être impliqués dans la transformation. Le Schéma 56 démontre que si le scénario II discuté auparavant était impliqué, ce substrat devrait également mener à de mauvaises sélectivités par des états de transition (**A** et **B**) très similaires à ceux proposés pour les substrats **2.45** et **2.47** (**C** et **D** du Schéma 53). Ainsi, ce ratio faible implique que le scénario I, c'est-à-dire l'hypothèse que la chaîne polypropionate soit orientée de manière à augmenter l'énergie lors de l'approche du réactif par la face du bas, doit être éliminé. Tout de même, l'interrogation demeure quant aux causes de bonnes sélectivités du substrat 3,4-*syn*-4,5-*anti*-5,6-*anti* **2.6** et des mauvaises sélectivités pour les substrats **2.45** et **2.47**.

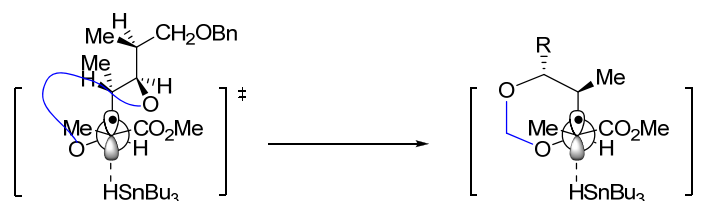
La chaîne polypropionate du motif 3,4-*syn*-4,5-*anti*-5,6-*anti* **2.6** est illustrée au Schéma 56. Si l'état de transition **C** était impliqué, les mêmes problèmes pour les substrats du Tableau 16 seraient observés et de mauvaises sélectivités notées. Par contre, ce motif mène à une excellente sélectivité en faveur du produit 2,3-*anti*. En regardant de plus près la paire d'état de transition **C** et **D** pour expliquer la sélectivité obtenue à partir de **2.100**, une interaction *syn*-pentane fortement déstabilisante entre les méthyles de C4 et C6 est observée. Ceci devrait avoir pour effet que **C** et **D** ne sont pas ceux impliqués dans la réaction. Ainsi, la chaîne doit probablement pivoter et se placer dans une orientation différente, éliminant l'interaction défavorable évoquée pour expliquer la sélectivité avec **2.6**. En somme, la paire d'états de transition **E** et **F**, généralement évoqué dans la situation de *stéréosélection acyclique* doit être relativement plus basse en énergie que dans le cas de **C** et **D**, expliquant la différence de comportement entre ces deux motifs. Malheureusement, la complexité des spectres RMN ¹H ne permet pas d'obtenir de l'information considérable sur les conformations des produits de départ.

Schéma 56. États de transition suggérés pour expliquer les sélectivités obtenues avec les substrats **2.6** et **2.100**



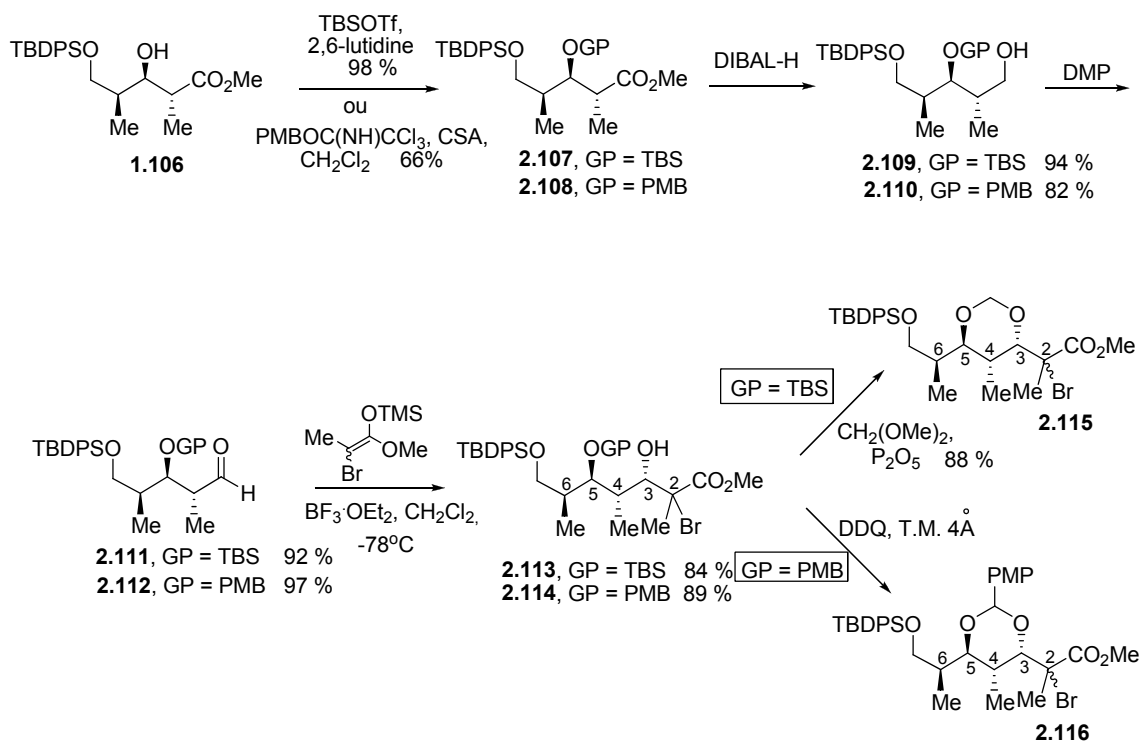
À présent, il s'agissait de trouver une solution afin de compléter l'objectif de la synthèse de 16 motifs polypropionates de type stéréopentade. Donc, si la réduction sous contrôle de *stéréosélection acyclique* se révèle déficiente, nous croyions pouvoir solutionner ce problème grâce à l'*effet exocyclique* tout simplement en attachement les hydroxy en C3 et C5 à l'aide d'un groupement protecteur. Ceci devrait forcer le biais conformationnel et aider à la sélectivité grâce à l'encombrement du méthyle sur la face supérieure du radical (Schéma 57).

Schéma 57. Solution envisagée afin d'obtenir un bon ratio dans le cas du substrat bromé ayant une relation 3,4-*syn*-4,5-*anti*-5,6-*syn*



Le Schéma 58 présente la synthèse des substrats cycliques en question pour la formation des produits désirés 2,3-*anti*. Les produits **2.107** et **2.108** ont été obtenus en protégeant la fonction alcool en C3 avec différents groupements protecteurs. Les esters correspondant ont ensuite été réduits dans les conditions standards de réduction avec DIBAL -H pour donner les alcools **2.109** et **2.110**. La séquence habituelle d'oxydation suivie d'une aldolisation de Mukaiyama avec **1.100** a généré les bromures acycliques 3,4-*syn* **2.113** et **2.114** avec de très bons rendements. Le substrat silylé **2.113** a été traité avec P₂O₅ et le diméthoxypropane pour donner l'acétal cyclique **2.115**. Nous avons également synthétisé le substrat acétal cyclique de *p*-méthoxybenzyle en traitant l'adduit de Mukaiyama **2.114** avec DDQ dans des conditions anhydres. Le produit cyclisé **2.116** a été utilisé sans purification afin d'éviter le clivage du groupement PMB.

Schéma 58. Synthèse des précurseurs bromés cycliques **2.115** et **2.116**



Le Tableau 17 illustre les résultats lors des réductions radicalaires avec les substrats **2.115** et **2.116**. Ces derniers ont conduit comme prévu à un seul diastéréoisomère lors du transfert d'hydrogène avec Bu₃SnH (entrées 1 et 2). Le substrat **2.116** a également été soumis à la réduction radicalaire sous les conditions endocycliques (précomplexation avec MgBr₂·OEt₂) et l'isomère 2,3-*syn* a été isolé exclusivement. Ce résultat nous a permis de confirmer que le produit de l'entrée 2 était bel et bien l'isomère 2,3-*anti*. Avec ce résultat, un état de transition similaire à celui indiqué au Schéma 57 peut être proposé pour expliquer l'excellent ratio. Ceci nous a permis de construire le dernier motif et démontre l'efficacité et la versatilité de la méthodologie développée.

Tableau 17. Réductions radicalaires des α -bromoesters **2.115** et **2.116**

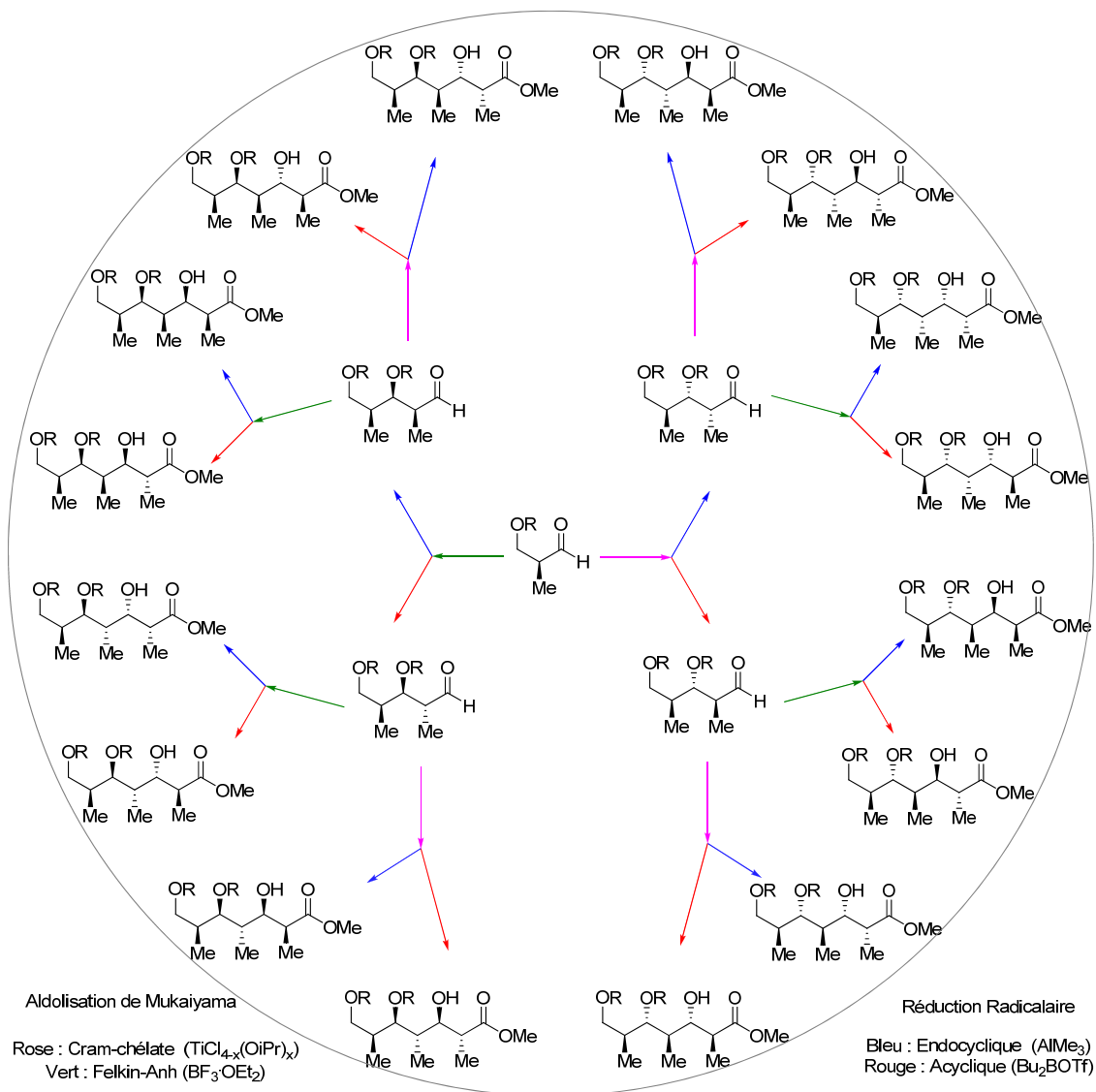
Entrée ^a	Substrat	R	Ratio <i>anti</i> : <i>syn</i> ^b	Rendement ^c
1	2.115	H	>20 : 1	89 %
2	2.116	PMP	>20 : 1	68 %
3 ^d	2.116	PMP	1 : >20	65 %

^a Les substrats (0.1 M) ont été traités avec Bu₃SnH (1.5 équiv) dans le CH₂Cl₂ à -78°C. L'addition d'air et de Et₃B (0.2 équiv.) toutes les 30 min. a été effectuée jusqu'à ce que la réaction soit complète par CCM. ^b Ratios ont été déterminés par spectroscopie RMN ¹H. ^c Rendements des produits isolés. ^d MgBr₂·OEt₂ (5.0 équiv.) a été ajouté au mélange réactionnel avant Bu₃SnH.

2.4 Sommaire et conclusions

Nous avons vu au cours de ce chapitre que cette étude nous a permis de découvrir un acide de Lewis exceptionnellement efficace pour la synthèse des produits 3,4-*anti* dans la réaction d'aldolisation de Mukaiyama.¹⁴¹ L'utilisation d'un excès de TiCl₃(OiPr) en présence d'aldéhyde possédant trois sites de chélation permet ainsi de générer un état de transition impliquant un intermédiaire ayant trois points d'attache avec le titane. Une fois cette découverte optimisée, la synthèse des motifs a été relativement directe. Il est impressionnant de réaliser l'efficacité de cette approche entièrement contrôlée par le substrat. Il est également important de souligner l'impact de la chimie radicalaire qui a été remarquablement sélective. Donc, la méthodologie itérative développée peut mener à la synthèse des seize motifs polypropionates de type stéréopentade. Le Schéma 59 illustre l'efficacité de la stratégie divergente imaginée pour la synthèse de tous les isomères à partir de l'aldéhyde benzylé **1.20**.¹⁴²

Schéma 59. Synthèse divergente des 16 motifs polypropionates de type stéréopentade



Les avantages de notre méthodologie sont nombreux.

- La synthèse, conceptuellement simple, permet de prédire le produit généré de manière efficace.
- Le fait que l'issue stéréochimique de chacun des centres stéréogènes soit entièrement contrôlé par le substrat est un avantage considérable.
- Tous les réactifs utilisés sont commercialement disponibles.

- La synthèse de l'énolate bromé **1.100** ne nécessite aucun contrôle et ce dernier peut être stocké pendant plusieurs mois dans le congélateur.
- L'accès aux seize motifs de manière stéréosélective est un exploit, les situations « mismatch » n'étant pas observés. Le motif **2.67**, considéré comme difficilement accessible, s'est avéré un des motifs dont l'élaboration est des plus sélectives.
- Finalement, les motifs obtenus via notre séquence peuvent être chimiosélectivement transformés. Les motifs de type « méso » **2.67**, **2.69**, **2.74** et **2.86** n'ont pas d'équivalents mais tous les 12 autres motifs peuvent être synthétisés de façon bidirectionnelle.

Il est évident que certains motifs sont plus facilement accessibles par une méthode ou une autre. Un de nos objectifs concernant l'efficacité de la chimie des radicaux libres pour arriver à la fabrication d'une série de molécules importantes de manière sélective aura tout de même un impact futur. En somme, notre stratégie pourrait être un outil important dans la détermination de la structure de molécules naturelles isolées. De plus, la synthèse d'analogues de molécules comportant des motifs polypropionates, telle que la discodermolide, est un domaine de recherche toujours très actif.¹⁴³ Notre approche divergente permet l'élaboration d'analogues, au niveau de la séquence polypropionate, de façon expéditive.

Chapitre 3.

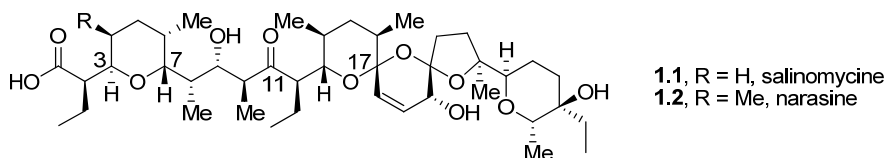
Synthèse de l'hémisphère ouest de la salinomycine et de la narasine

Au cours du chapitre suivant, il sera question d'appliquer notre méthodologie à la synthèse d'une molécule naturelle ayant des propriétés biologiques. Dans les faits, nous nous sommes concentrés sur l'élaboration de l'hémisphère ouest de la salinomycine et de la narasine afin de démontrer la versatilité de la méthodologie précédemment décrite pour la synthèse de molécules acyliques à haute densité en centres stéréogènes.

3.1 Introduction

La salinomycine et son analogue, la 4-méthyl-salinomycine (aussi appelé narasine) sont des antibiotiques dont les structures se caractérisent par une grande complexité structurale (Figure 6). Elles font partie de la famille des ionophores polyéthers comprenant entre autres la monensine, la lasalocide A et la zincophorine.

Figure 6. Structure de la salinomycine (**1.1**) et de la narasine (**1.2**)

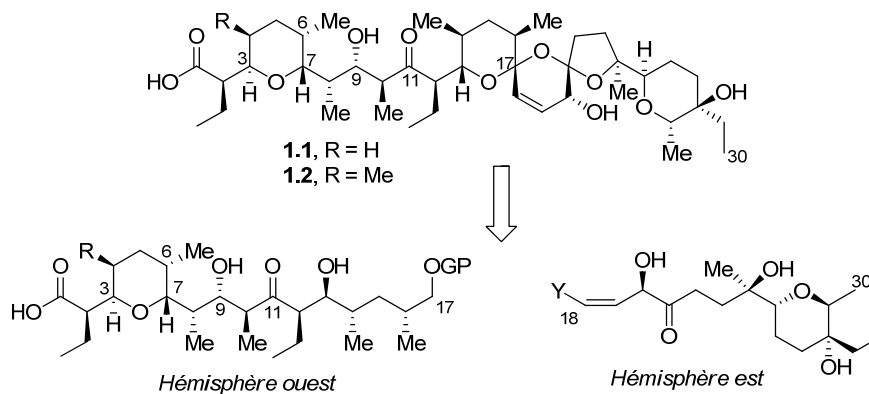


La salinomycine, produite par les *Streptomyces albus*, a été rapportée initialement en 1973 par Kinashi.¹⁴⁴ Par la suite, son activité contre les bactéries Gram-positives a été discutée afin de comparer son comportement antibiotique avec d'autres polyéthers ionophores déjà connus.¹⁴⁵ Son utilisation comme agent contre la coccidiose (maladie parasitaire affectant l'intestin) est répandue comme additif dans la nourriture pour la volaille.

La narasine, quant à elle, est produite par les micro-organismes *Streptomyces aureofaciens*, et a été caractérisée en 1976.¹⁴⁶ Les laboratoires de recherche de la compagnie Eli Lilly ont effectué une étude détaillée du profil d'activité biologique *in vitro* de la narasine.¹⁴⁷ Selon eux, l'efficacité de ces deux molécules provient de leur capacité à améliorer le transport des ions métalliques, particulièrement le sodium et le potassium, à travers les membranes biologiques.¹⁴⁸ Ceci est accompli en formant un chélate entre les fonctions polyéthers et l'ion métallique, servant ainsi d'écran à la charge de l'ion par rapport à l'intérieur hydrophobique de la membrane.

La structure de la salinomycine et de la narasine peut se diviser en deux hémisphères de complexités relativement similaires. Il sera question dans cet ouvrage de synthétiser l'hémisphère « ouest » de ces molécules (Schéma 60).

Schéma 60. Les deux hémisphères structuraux de la salinomycine et de la narasine



L'hémisphère ouest se distingue par un nombre impressionnant de centres stéréogènes contigus. Les caractéristiques structurales à considérer sont : a) la chaîne polypropionate C6-C11 qui consiste en une stéréopentade ayant la configuration relative *syn-anti-syn-anti* en partant du carbone 6; b) le motif tétrahydropyrane 3,7-*trans*

trisubstitué auquel la chaîne en C3 comporte un centre stéréogène contigu en C2; c) la séquence polypropionate C12-C17 déoxygené à la position C15. Ces propriétés structurales font de ces antibiotiques des candidats intéressants et ambitieux afin de tester le champ d'application de la stratégie des radicaux libres pour la synthèse de produits naturels.

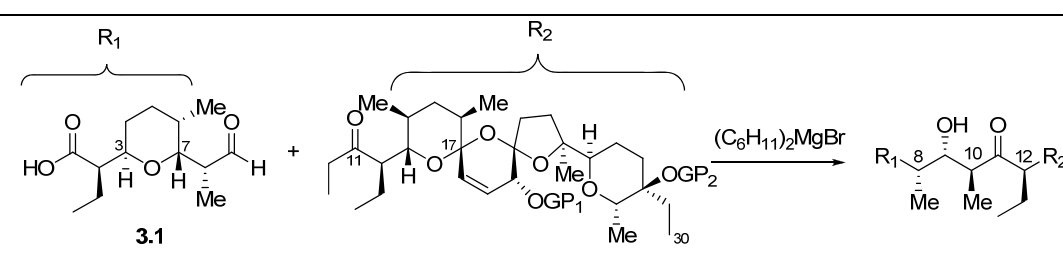
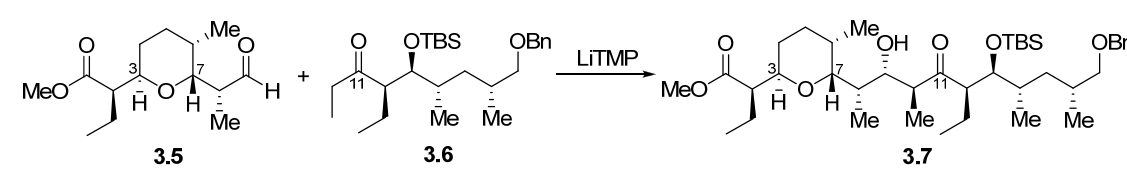
3.2 Synthèses précédentes

Les nombreux défis associés à la synthèse des ionophores polyéthers ont incité les chimistes organiciens à assembler ces molécules.¹⁴⁹ Ainsi, depuis la synthèse de Kishi du premier polyéther ionophore (lasalocide A),¹⁵⁰ plusieurs groupes de recherche ont développé diverses méthodologies synthétiques pour arriver à construire sélectivement ce type de molécules. La première synthèse totale de la salinomycine et de la narasine a été décrite par le groupe de recherche de Kishi au début des années 80.¹⁵¹ Depuis cette synthèse, deux autres publications (Yonemitsu¹⁵² et Kocienski¹⁵³) reliées à la synthèse totale de la salinomycine ont été rapportées. Plus récemment, le groupe de Romea a aussi démontré une nouvelle approche pour la synthèse du fragment C1-C17 de la salinomycine.¹⁵⁴

3.2.1 Réaction d'aldolisation pour la formation du lien C9-C10

Il est important de noter que toutes ces synthèses ont fait appel à une réaction d'aldolisation *anti* entre les carbones C9 et C10 (Tableau 18). Les résultats obtenus indiquent que cette réaction conduit à des rendements médiocres à faibles. Nous déduisons que les sélectivités doivent être bonnes car peu d'information est disponible à ce sujet.

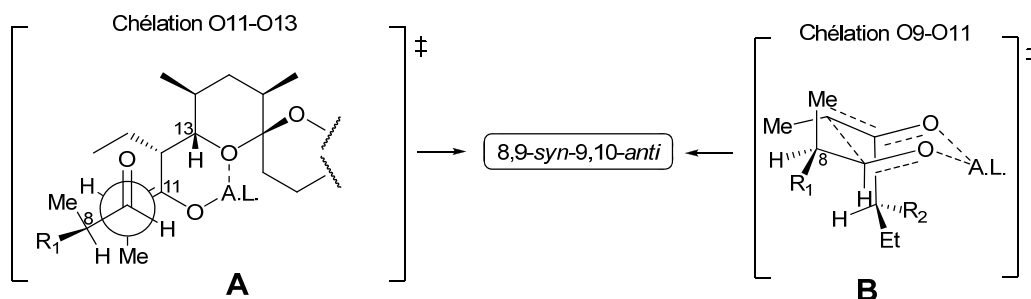
Tableau 18. Aldolisation entre les carbones C9-C10 de la salinomycine

Entrée	Cétone	Rendement
		
1	3.2 , GP ₁ = TBDPS, GP ₂ = H	58 % ¹⁵¹
2	3.3 , GP ₁ = GP ₂ = MPM	23 % ¹⁵²
3	3.4 , GP ₁ = GP ₂ = TES	43 % ¹⁵³
		
4		61 % ¹⁵⁴

Deux modèles peuvent être proposés pour expliquer la sélectivité *anti* obtenue (Schéma 61). Premièrement, le modèle **A**, dans lequel l'énolate-(*Z*) provenant de la cétone **3.4** condense avec l'aldéhyde **3.1** selon un état de transition ouvert, a été suggéré par Kocienski.¹⁵³ Le métal de l'énolate formé serait impliqué dans un chélate à six chaînons avec l'oxygène du pyrane. Le centre stéréogène en C12 forcerait l'aldéhyde à approcher selon une attaque de type Felkin-Anh sur la face illustrée. Deuxièmement, il y a la possibilité que l'énolate-(*E*) soit formé préférentiellement et que l'addition s'effectue dans un état de transition de type Zimmerman-Traxler tel qu'illustré en **B**. La première situation (modèle **A**) semble être possible avec le magnésium (entrées 1 à 3) tandis que la formation de l'énolate-(*E*) à partir de **3.6** avec LiTMP (état de transition **B**) peut être évoquée (entrée 4). Par contre, aucune preuve de structure n'a été fournie pour ce dernier cas quant à la formation de la relation 8,9-*syn*-9,10-*anti* de la molécule **3.7**. Celle-ci doit nécessairement provenir d'un état de transition dans lequel le lithium est impliqué dans une chélation.¹⁵⁴ Avant de présenter comment nous prévoyons éviter ce

couplage, les prochaines sections décriront les réactions clés utilisées lors de chacune des synthèses en se concentrant sur l'unité C1-C9 de la molécule.

Schéma 61. États de transition possibles menant au produit 8,9-*syn*-9,10-*anti*

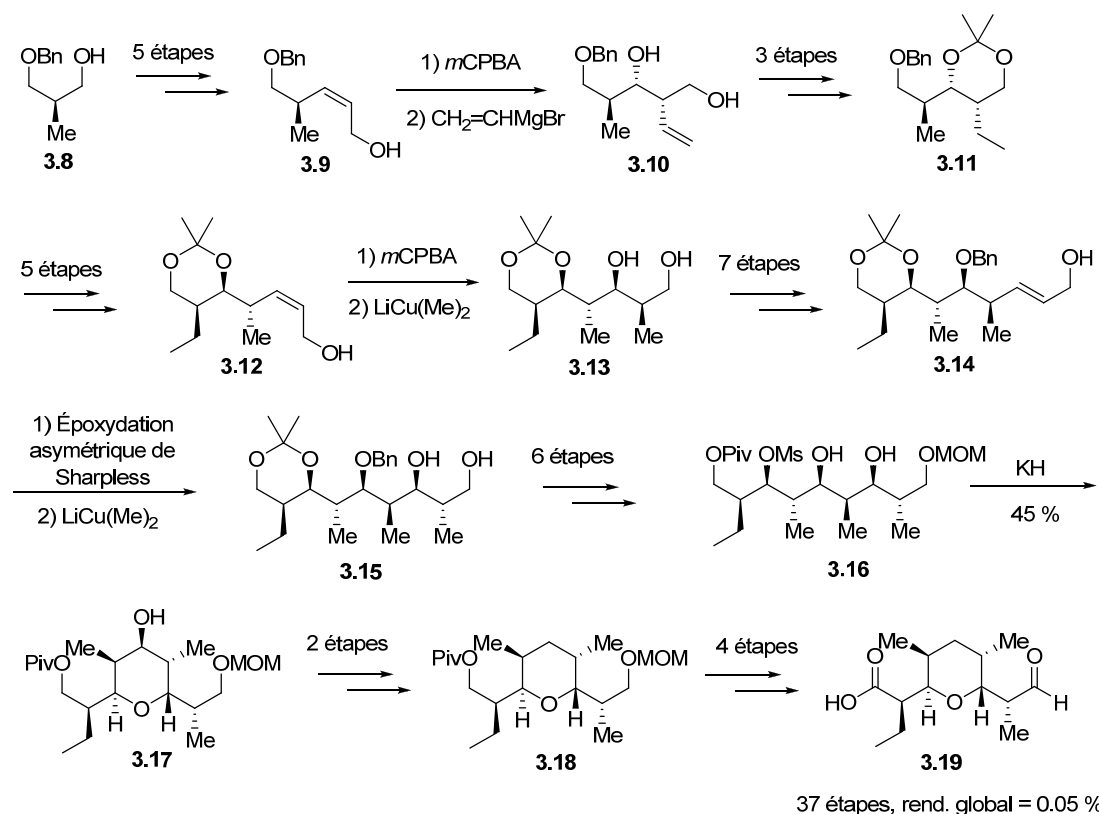


3.2.2 Approche de Kishi vers la salinomycine et la narasine

La synthèse de la chaîne polypropionate de la narasine a été envisagée par Kishi en faisant appel aux méthodologies préalablement développées dans son laboratoire (Schéma 2).¹³ Les transformations importantes à partir de l'alcool **3.8** pour arriver à l'aldéhyde **3.19** sont illustrées au Schéma 62.¹⁵¹ Trois séquences d'époxydation asymétrique contrôlées par le substrat (*m*CPBA) ou par le réactif (conditions de Sharpless) suivies d'additions de cuprate/Grignard sont utilisées afin de générer la stéroheptade **3.15**. Cette dernière a été construite en plus de 25 étapes et a été par la suite transformée en mésylate **3.16** afin de vérifier la cyclisation. Les conditions optimisées ont mené au tétrahydropyrane **3.17** avec un rendement de 45%, le sous-produit d'élimination correspondant étant observé majoritairement. Tout de même, l'aldéhyde **3.19** a été obtenu et sa structure confirmée par comparaison avec un produit de dégradation de la narasine. Cette séquence, très longue et peu efficace, démontre l'étendue des difficultés rencontrées pour fabriquer ce genre de motif. Plus de 35 étapes et un rendement global inférieur à 0.1% est à la conclusion de cette approche.

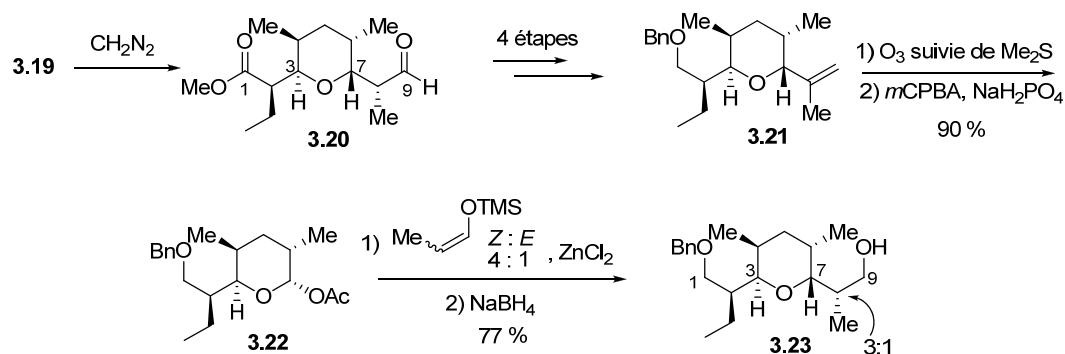
Peu d'information sont discutées dans cet ouvrage sur la synthèse du fragment C1-C9 de la salinomycine. Cette dernière semble avoir été construite à partir d'un produit de dégradation obtenu provenant d'un échantillon naturel.

Schéma 62. Synthèse du fragment C1-C9 de la narasine par Kishi (1^{ère} approche)



Malgré les grandes innovations découlant de cette synthèse, plusieurs améliorations peuvent être apportées. Kishi a publié, quelques années plus tard, une seconde approche au fragment C1-C9 afin d'augmenter le rendement global (Schéma 63).¹⁵⁵ Cette synthèse a été effectuée à partir du produit de dégradation **3.19** obtenu suite à une réaction de rétro-aldolisation de la narasine naturelle. Dans cette publication, il a rapporté la synthèse du substrat **3.23** à partir de l'aldéhyde **3.19** en quelques opérations. Ainsi, cette approche repose sur l'addition d'un nucléophile silylé sur l'acétal **3.22** en présence d'un acide de Lewis, soit le dichlorure de zinc (ZnCl_2). Malheureusement, la sélectivité s'est avérée plutôt faible au niveau du carbone C8.

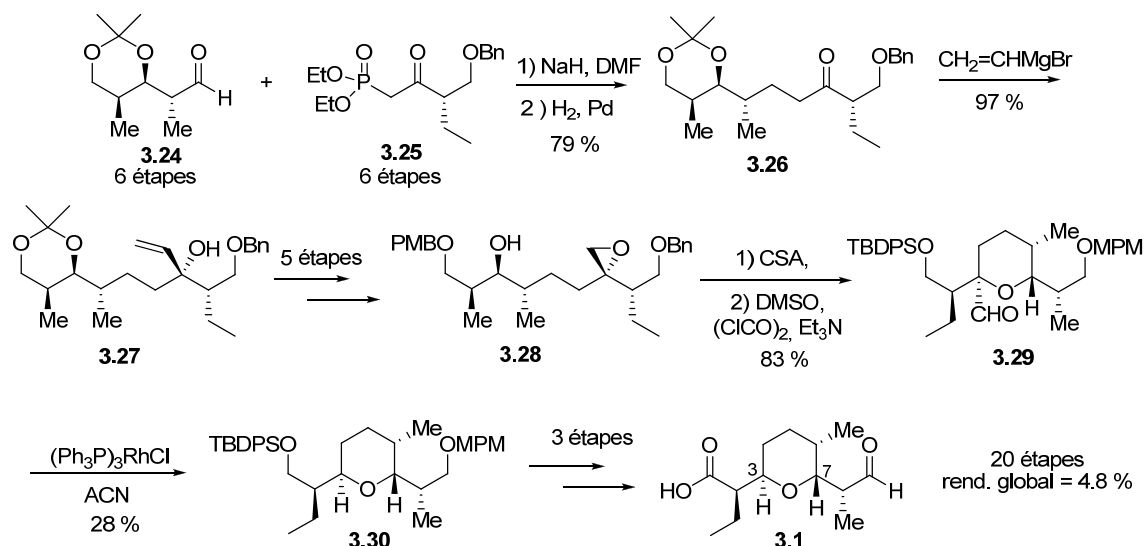
Schéma 63. Synthèse du fragment C1-C9 de la narasine par Kishi (2^{ème} approche)



3.2.3 Approche de Yonemitsu vers la salinomycine

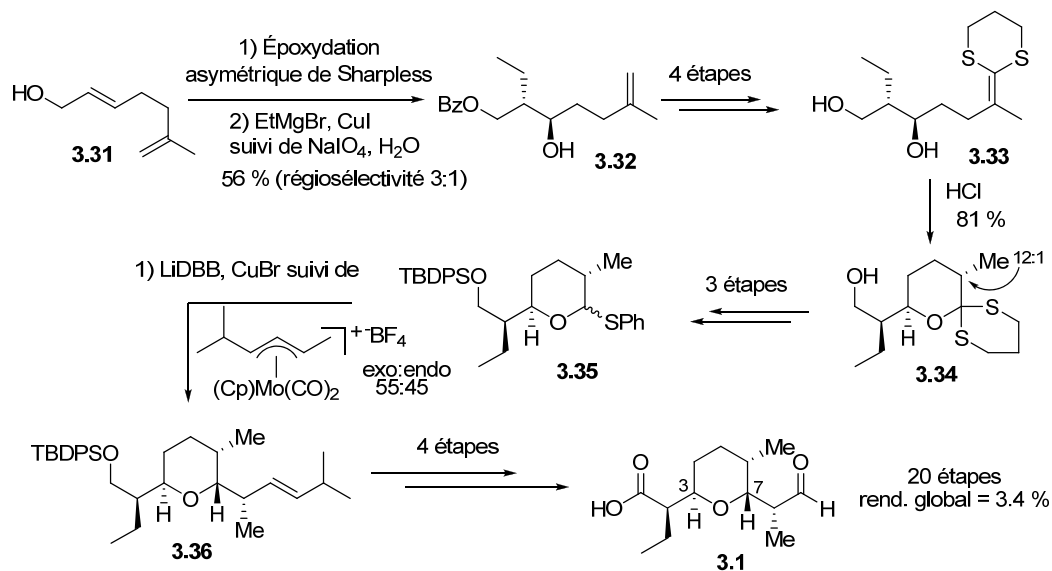
Dans la synthèse de Yonemitsu, une réaction de Horner-Emmons-Wadsworth¹⁵⁶ entre l'aldéhyde **3.24** et le phosphonate **3.25**, tous deux dérivés du D-glucose en 6 étapes, suivie d'une hydrogénation a mené à la formation de **3.26** avec un rendement de 78%.¹⁵² La cétone obtenue a été traitée avec le vinylbromure de magnésium pour donner l'alcool **3.27** avec une sélectivité de 13 : 1 via un intermédiaire chélaté. Une séquence de changement de groupes protecteurs et de formation de l'époxyde a été effectuée afin de donner le produit cyclisé **3.28**. Par la suite, une cyclisation en conditions acides (CSA) suivie d'une oxydation dans les conditions de Swern a mené au tétrahydropyran **3.29**. La réaction de décarbonylation de l'aldéhyde **3.29** avec le catalyseur de Wilkinson¹⁵⁷ a conduit à un faible rendement de 28% pour le produit **3.30** avec rétention de configuration. Ainsi, le fragment **3.1** a été obtenu en 23 étapes à partir du D-glucose avec un rendement global de 4 %. L'originalité de cette stratégie se caractérise par une approche inspirée par le «pool chiral»,¹⁵⁸ c'est-à-dire que la majorité des centres stéréogènes dans cette synthèse provienne de molécules dérivées de sucres. Tout de même, l'efficacité réduite de certaines réactions rend cette approche peu attrayante.

Schéma 64. Synthèse du fragment C1-C9 de la salinomycine par Yonemitsu



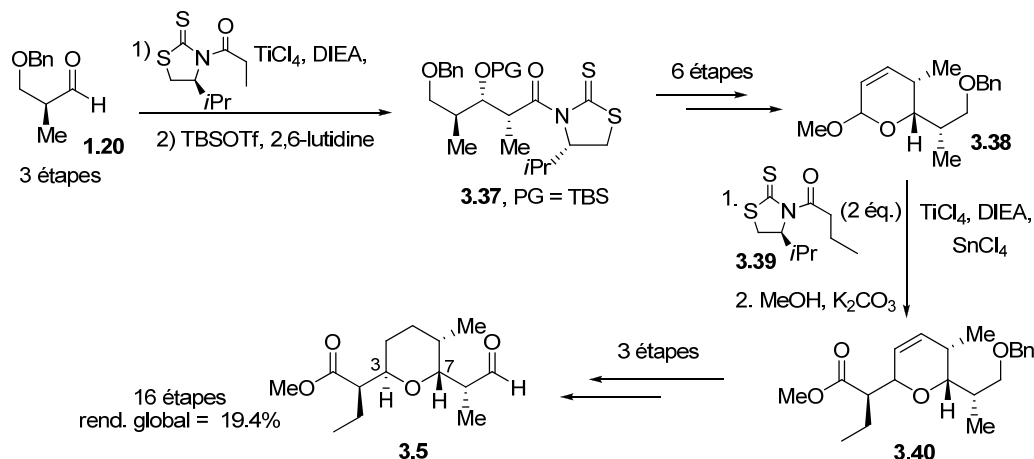
3.2.4 Approche de Kocienski vers la salinomycine

La stratégie pour l'élaboration du fragment C1-C9 de la salinomycine par Kocienski est illustrée au Schéma 65.¹⁵³ L'époxydation asymétrique de Sharpless¹⁶ de l'alcool allylique **3.31** suivie d'une ouverture de l'époxyde a conduit à la formation de l'alcool **3.32** avec un rendement moyen et une faible régiosélectivité. Par la suite, la formation du thioacétal **3.33** a été effectuée et la cyclisation en condition acide de ce dernier a mené au produit **3.34** avec un rendement de 81 % en établissant le centre stéréogène en C6 dans un ratio de 12 : 1. L'hydrolyse du dithiane, la réduction de la lactone et le traitement des lactols avec le thiophénol et BF₃·OEt₂ a donné le mélange de thiophénylacétal **3.35**. La lithiation avec le di-*tert*-butylphényle de lithium (LiDBB) a mené à l'anion axial dû à l'effet anomérique de l'intermédiaire radical.¹⁵⁹ Le cuprate correspondant a été additionné sur le complexe allylique de molybdène et l'oxydation subséquente a donné l'oléfine **3.36** avec une excellente sélectivité mais un faible rendement de 44 %. Une séquence de déprotection et d'oxydation a donné l'aldéhyde désiré **3.1** avec un rendement global de 3 % et 20 étapes à partir du produit commercialement disponible.

Schéma 65. Synthèse du fragment C1-C9 de la salinomycine par Kociensky

3.2.5 Approche de Romea et Urpí vers la salinomycine

Après avoir débuté nos recherches pour la synthèse de l'hémisphère ouest de la salinomycine et de la narasine, Romea et Urpí ont publié une approche efficace pour la construction du fragment C1-C17 de la salinomycine.¹⁵⁴ La synthèse du fragment C1-C9 débute par une réaction d'aldolisation entre le thiazolidinethione chiral et l'aldéhyde **1.19** en présence de titane (Schéma 66). Une séquence de protection, d'oxydation et de cyclisation sur le propionate **3.37** a mené au glycol **3.38**. Une réaction de C-glycosidation a été effectuée avec le thiazolidinethione **3.39** pour donner stéréosélectivement l'adduit **3.40** suite à un traitement dans le méthanol avec K₂CO₃. Quelques étapes supplémentaires ont été nécessaires pour donner l'aldéhyde désiré **3.5** avec un rendement global de 19 % à partir de l'ester de Roche (16 étapes). Un des inconvénients majeurs de cette approche est la nécessité d'utiliser un excès des auxiliaires chiraux de thiazolidinethiones dont la préparation nécessite plusieurs étapes.

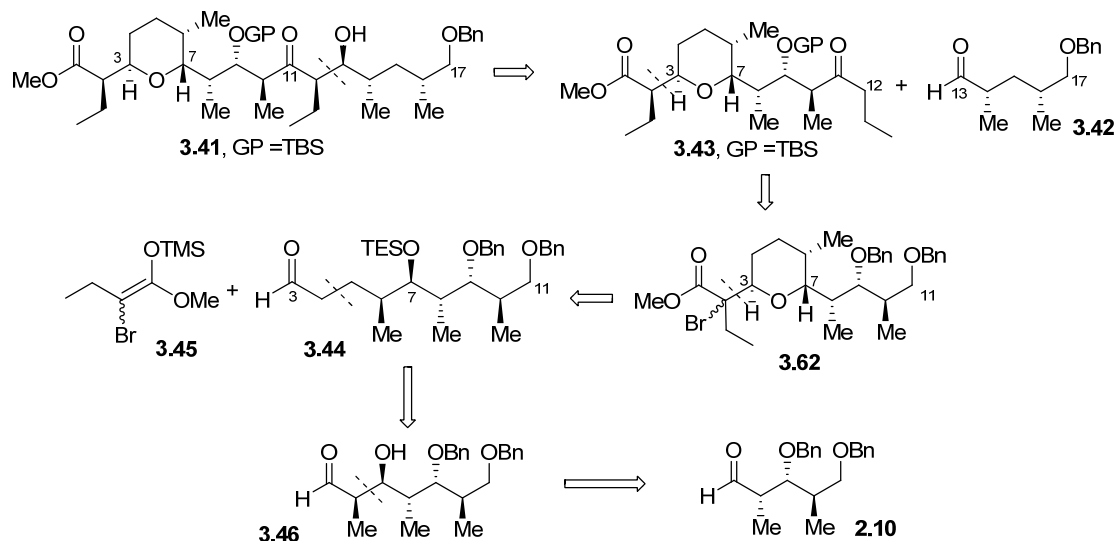
Schéma 66. Synthèse du fragment C1-C9 de la salinomycine par Romea et Urpi

3.3 Synthèse du fragment C1-C11 de la salinomycine

3.3.1 Objectifs et analyse rétrosynthétique

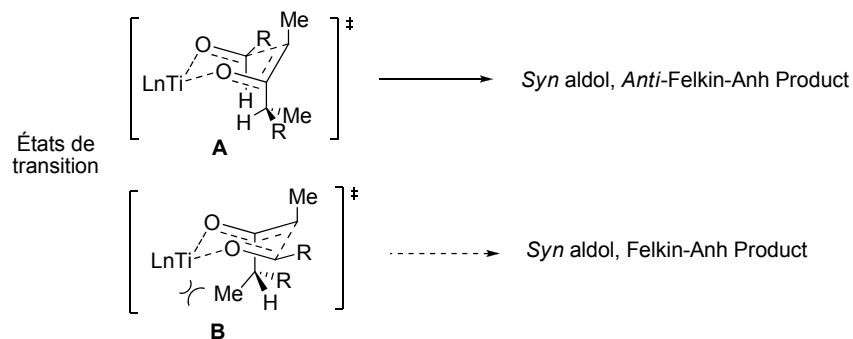
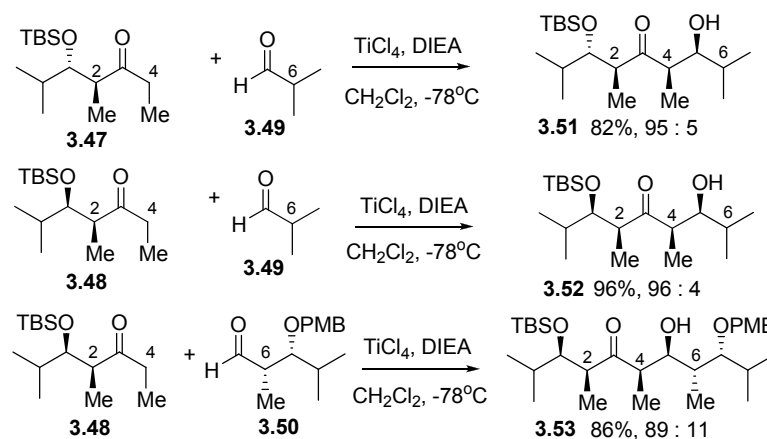
Nous étions confiants de pouvoir utiliser la chimie des radicaux pour arriver à la construction de l'hémisphère ouest de la salinomycine. Les différentes stratégies discutées au chapitre précédent (*effet endocyclique* et *effet exocyclique*) seraient utilisées afin d'arriver à ce but. L'objectif initial était de vérifier le comportement du radical placé entre la fonction ester et le cycle pour obtenir le produit 2,3-*anti*. Un second objectif était de vérifier si nous pouvions éviter la déconnection en C9-C10.

Donc, notre analyse rétrosynthétique envisageait une déconnection stratégique du lien C12-C13 (Schéma 67). Un couplage entre l'aldéhyde **3.42** et la cétone **3.43** sera nécessaire pour obtenir l'adduit correspondant ayant une relation stéréochimique 12,13-*syn*-13,14-*anti*. Les précédents littéraires sur ce type de couplage nous permettaient de croire que ceci serait réalisable.

Schéma 67. Analyse rétrosynthétique du fragment C1-C17 de la salinomycine

Le Schéma 68 illustre les résultats obtenus par Evans au cours d'une étude exhaustive des réactions d'aldolisation afin de déterminer les situations de paires agencées, partiellement agencées et non-agencées.^{160,161} Ainsi, la réaction d'aldolisation entre la cétone **3.47/3.48** et l'aldéhyde achiral **3.49** activé par le titane en présence d'une base (DIEA) a donné le produit *anti*-Felkin avec une relation *syn*. Dans le cas de la cétone chirale **3.48** et l'aldéhyde chiral **3.50**, une situation de paire agencée mène à la formation sélective de la cétone **3.53**. Les relations stéréochimiques 2,4-*syn*-4,5-*syn*-5,6-*anti* correspondent à la séquence C10-C14 de la salinomycine et de la narasine.

Schéma 68. Réactions d'aldolisation stéréosélectives d'énolates de titane

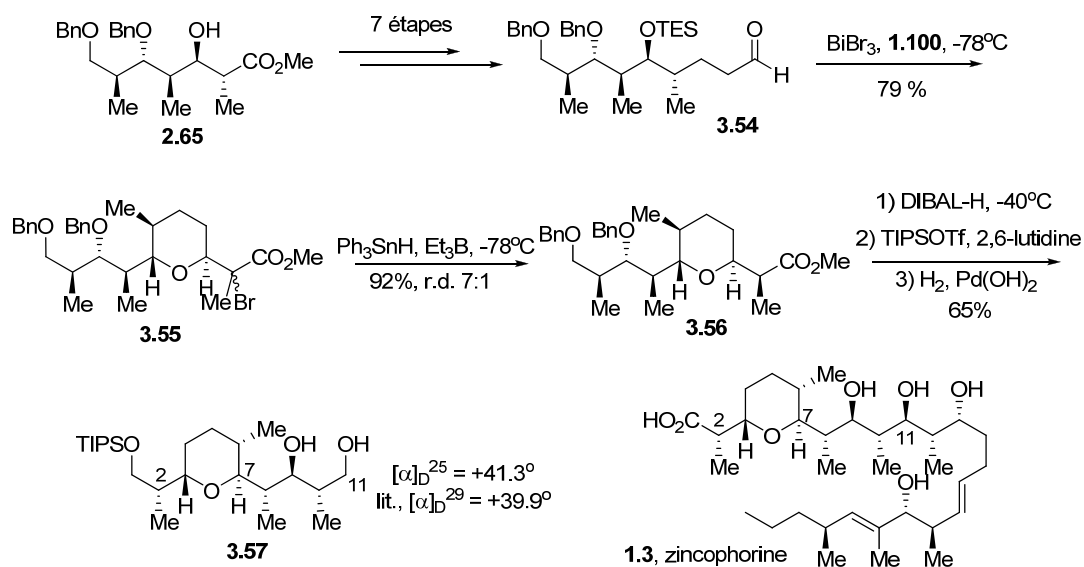


En considérant différents facteurs, l'état de transition **A** expliquerait l'issue stéréosélective de cette transformation. Premièrement, la sélectivité faciale de l'aldéhyde proviendrait de la préférence des énolates de titane à former l'énolate-(*Z*), afin de minimiser l'effet allylique-1,3, menant ainsi à la relation *syn*. Deuxièmement, basé sur des facteurs stéréoélectroniques, il a été suggéré que la chaîne stériquement dominante soit positionnée dans une orientation antipériplanaire relativement au lien en train de se former afin d'expliquer la sélectivité *anti*-Felkin. Cette condition est respectée dans les deux états de transition illustrés au Schéma 68. Par contre, dans le cas de **A**, les interactions non-liantes sont minimisées entre le centre métallique et les substituants de l'énolate (i.e. l'hydrogène est plus près du titane).

En revenant à notre analyse rétrosynthétique (Schéma 67), la cétone **3.43** proviendrait d'une réaction de cycloétherification impliquant l'aldéhyde **3.44** et l'éther d'énol silylé bromé **3.45**. Cette réaction, catalysée par le bismuth, a été étudiée par le groupe de P. A. Evans.¹⁶² Le produit 3,7-*trans* obtenu (**3.62**) serait un candidat idéal pour une réduction radicalaire sous contrôle de l'*effet exocyclique*¹²⁸ pour générer la relation 2,3-*anti*. Le polypropionate **3.46** serait obtenu par la séquence itérative de Mukaiyama et réduction radicalaire à partir de l'aldéhyde **2.10** décrite au Chapitre 2.

Cette analyse rétrosynthétique a été inspirée des résultats préalablement obtenus par le Dr. Philippe Mochirian dans son approche vers la synthèse de la zincophorine illustrée au Schéma 69.⁸¹ La cycloétherification catalysée par le bismuth s'est avérée très efficace pour générer le précurseur radicalaire correspondant **3.55**. Le transfert d'hydrogène subséquent a été optimisé pour obtenir le produit réduit **3.56** dans un mélange diastéréomérique de 7 : 1 et un rendement de 92%. Le produit désiré 2,3-*anti* a été isolé suite à une purification par chromatographie sur silice.

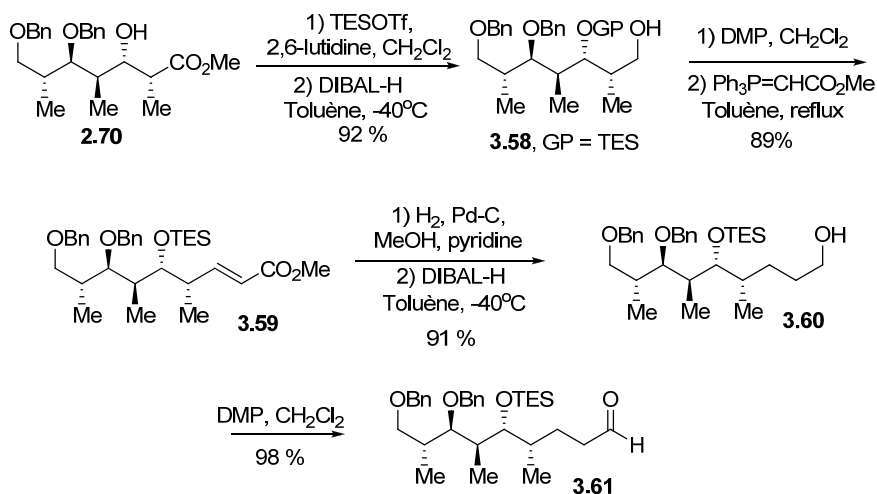
Schéma 69. Synthèse du fragment C1-C11 de la zincophorine



3.3.2 Synthèse du fragment C1-C11 de la salinomycine

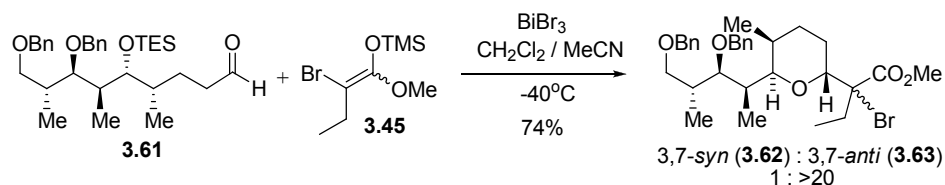
La synthèse du fragment C1-C11 de la salinomycine a débuté par une protection de l'alcool secondaire de la stéréopentade **2.70** à l'aide de TESOTf en présence de la 2,6-lutidine (Schéma 70). La réduction de l'ester a été effectuée (DIBAL-H) sur le produit protégé non-purifié pour donner l'alcool primaire **3.58** avec un rendement de 92% pour les deux étapes. Par la suite, une oxydation à l'aide du réactif de Dess-Martin⁶² (DMP) suivie d'une réaction de Wittig¹⁴ ont mené à l'ester insaturé **3.59**. La réduction chimiosélective de la double liaison à l'aide de palladium, d'une atmosphère d'hydrogène et d'une quantité catalytique de pyridine a permis d'obtenir l'ester saturé avec les groupements benzyles toujours en place.¹⁶³ La réduction de l'ester à l'aide de DIBAL-H a mené à la formation de l'alcool primaire **3.60**; un rendement de 91 % pour les deux étapes a été noté. Finalement, une seconde oxydation en présence de DMP a mené à l'aldéhyde désiré **3.61** avec un excellent rendement.

Schéma 70. Synthèse de l'aldéhyde **3.61**

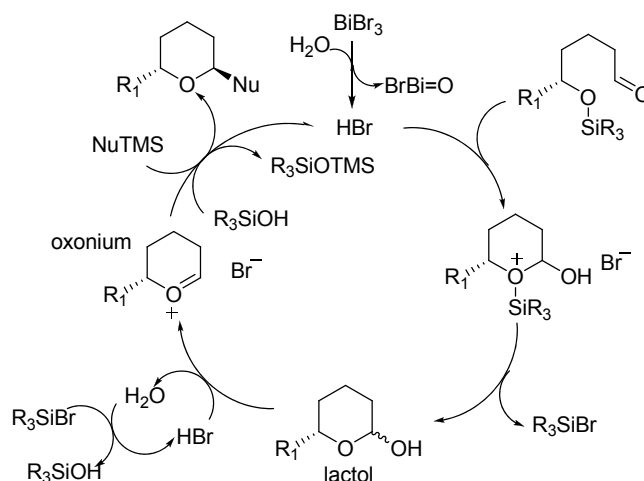


Avec l'aldéhyde **3.61** en main, il s'agissait de tester l'efficacité de la cycloétherification discutée auparavant.¹⁶² L'addition de l'éther d'énol silylé **3.45** sur l'oxonium dérivé de **3.61** a été effectuée de manière stéréosélective pour générer le produit 3,7-*trans* **3.63** (Schéma 71). Un mélange diastéréoisomérique de bromures a été noté dans un ratio de 1 : 1. Contrairement aux conditions initiales publiées dans lesquelles le BiBr₃ a été utilisé en quantité catalytique, nous avons été dans l'obligation d'utiliser une quantité stoechiométrique du réactif. Ceci est probablement dû à la différence de nucléophilicité de notre énolate tétrasubstitué de Mukaiyama par rapport à l'allyltriméthylsilane utilisé dans leurs conditions. Le mécanisme catalytique suggéré par les auteurs est présenté au Schéma 71. Selon eux, l'oxonium serait obtenu à la suite de la formation du lactol en présence d'une quantité suffisante de HBr formé *in situ*. Les conditions optimisées ont démontré l'importance de la présence du groupement triéthylsilyle (TES) afin d'obtenir le lactol.

Schéma 71. Réaction de cycloétherification et mécanisme catalytique

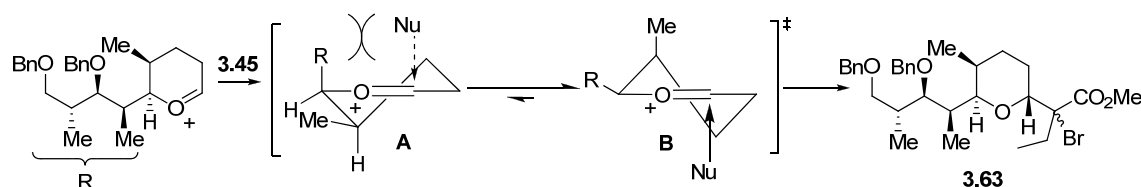


Mécanisme catalytique

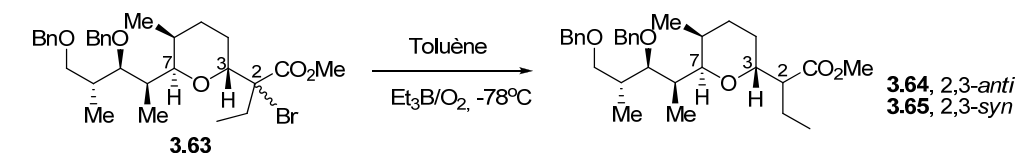


La sélectivité provient du fait que l'addition du nucléophile sur l'intermédiaire oxocarbénium formé se fait selon une trajectoire axiale (Schéma 72).¹⁶⁴ Les états de transition menant aux conformations de type bateau-croisé ne sont pas considérés dû à une énergie relative plus élevée que pour les conformations de type demi-chaise. La chaîne stériquement encombrée (R) doit se placer en position équatoriale, poussant ainsi l'équilibre vers le conformère **B**. L'addition du nucléophile se fait par la face du bas, opposée au groupement R, générant les précurseurs radicalaires 3,7-*trans* **3.63**. Aucune sélectivité n'a été observée au niveau du carbone en position 2. Tout comme en série acyclique, la stéréochimie à ce niveau n'a aucune importance. Cependant, les deux diastéréoisomères bromés **3.63a** et **3.63b** peuvent être facilement séparés par chromatographie sur silice.

Schéma 72. États de transition proposés pour la cycloétherification



Une fois le tétrahydropyrane en main avec la stéréochimie *trans* désirée, il fallait maintenant effectuer la réduction radicalaire des produits bromés obtenus. Le Tableau 19 résume les résultats lors du transfert d'hydrogène. Malheureusement, aucune sélectivité n'a été observée. Ni la grosseur de l'hydrure (Bu_3SnH vs Ph_3SnH) ni la nature du solvant n'a eu d'impact significatif sur la sélectivité obtenue. Les deux diastéréoisomères bromés ont été également réduits séparément pour vérifier si la configuration du bromure avait un impact. Aucune sélectivité n'a été obtenue dans les deux cas. Tout de même, la purification par chromatographie sur silice a permis l'isolation de chacun des diastéréoisomères **3.64** et **3.65** dans des rendements respectifs de 44 % et 39 %.

Tableau 19. Optimisation de la réduction radicalaire des substrats bromés **3.63**

Entrée ^a	Agent réducteur	Solvant	Ratio 2,3- <i>anti</i> / 2,3- <i>syn</i> ^b	Rendement ^c (%)
1		CH ₂ Cl ₂	1 / 1	65
2	Bu ₃ SnH	Toluene	1 / 1	70
3		THF	1 / 1	68
4	Ph ₃ SnH	Toluene	1 / 1	71

^a Le substrat **3.63** (0.1 M) a été traité avec R₃SnH (1.5 équiv.) dans le solvant approprié à -78°C. L'addition d'air et de Et₃B (0.2 équiv.) toutes les 30 min. a été effectué jusqu'à ce que la réaction soit complète par CCM. ^b Ratios ont été déterminés par spectroscopie RMN ¹H. ^c Rendements combinés des deux diastéréoisomères.

3.3.3 Sommaire et conclusions

Malheureusement, cette approche pour la synthèse du fragment C1-C11 de la salinomycine a été abandonnée. Les résultats obtenus lors de la réduction radicalaire ne permettent pas de croire qu'il serait possible d'obtenir une sélectivité significative avec ce substrat. Nous avons donc considéré une seconde approche pour élaborer le fragment C1-C9 de la salinomycine qui sera décrite à la section suivante.

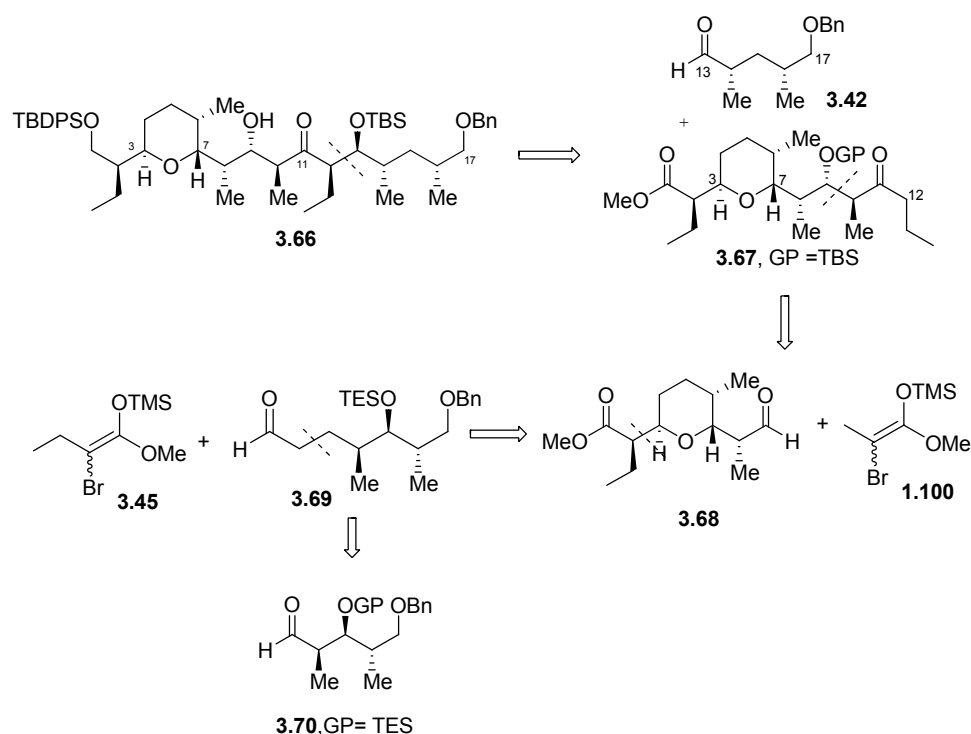
3.4 Synthèse du fragment C1-C9 de la salinomycine

3.4.1 Objectifs et analyse rétrosynthétique

La découverte d'un mauvais ratio pour une réaction de transfert d'hydrogène impliquant ce type de radical exocyclique a déclenché pour notre groupe une quête de réponses qui expliqueraient ce résultat étonnant considérant nos expériences passées.

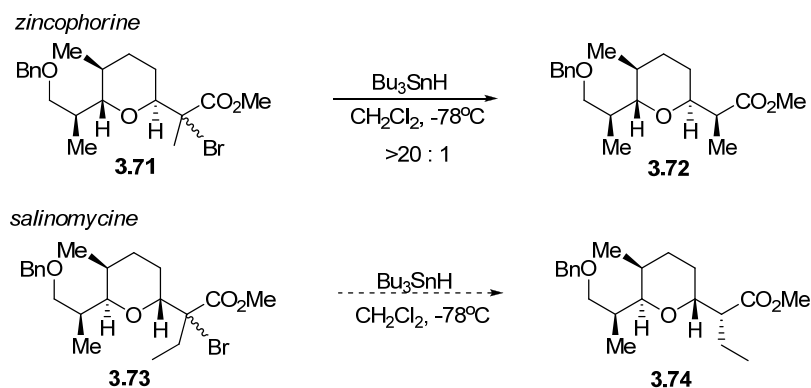
D'autres membres du groupe (Philippe Mochirian, François Godin, Frédéric Viens) et moi-même ont décidé de s'investir dans divers projets visant à comprendre, résoudre ou contourner ce problème, un des objectifs de ce chapitre. Afin d'y arriver, une approche plus expéditive pour la synthèse des précurseurs a été envisagée. L'analyse rétrosynthétique est illustrée au Schéma 73. Nous avons donc l'intention de synthétiser le fragment C1-C9 (**3.68**) pour cette raison mais également car il sera possible de comparer notre approche avec celles préalablement rapportées. Ceci aura comme avantage d'obtenir une preuve de structure par comparaison avec la littérature. De plus, un des objectifs principaux de cette synthèse serait de démontrer l'importance des radicaux dans le contexte de la synthèse de molécules denses en centres stéréogènes contigus.

Schéma 73. Analyse rétrosynthétique revisitée du fragment C1-C17 de la salinomycine



Cette rétrosynthèse découle également des résultats obtenus lors de l'étude pour la synthèse de la zincophorine. François Godin a observé que le transfert d'hydrogène des précurseurs radicalaires **3.71** s'effectuait avec un excellent contrôle 2,3-*anti* pour donner **3.72** (Schéma 74). Ceci démontre ainsi l'importance relié à la longueur de la chaîne polypropionate comparativement au ratio de 7 : 1 observé avec **3.55** (Schéma 69). Ainsi, il est possible de croire que le substrat bromé **3.73** utilisé lors de notre synthèse devrait également mener au produit désiré **3.74** avec de bonne sélectivité comparativement au substrat **3.63**.

Schéma 74. Réduction radicalaire stéréosélective lors de la synthèse du fragment C1-C9 de la zincophorine

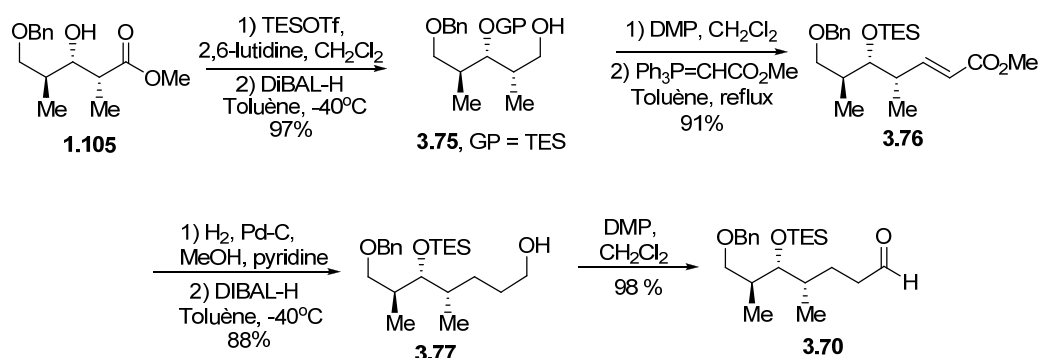


3.4.2 Synthèse du fragment C1-C9 de la salinomycine

La synthèse du fragment C1-C9 de la salinomycine a été effectuée à partir du propionate de type stéréotriade **1.105** (Schéma 75). Une séquence de protection de l'alcool secondaire pour former l'éther silylé suivie d'une réduction de l'ester a été effectuée afin de générer le produit protégé **3.75** avec un excellent rendement (97 % pour les deux étapes). Par la suite, l'oxydation de l'alcool primaire a mené à l'aldéhyde et une réaction d'homologation à l'aide du phosphorane de Wittig nous a permis d'obtenir l'ester **3.76**. Tel que discuté précédemment, l'hydrogénation de la double

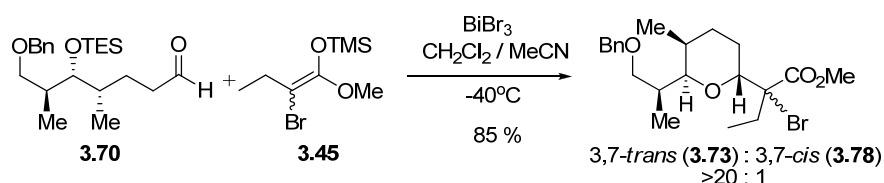
liaison en présence de palladium et de pyridine a donné l'ester saturé.¹⁶³ La réduction de ce dernier à l'aide de DIBAL-H a mené à la formation de l'alcool **3.77** avec un rendement de 88 % pour les deux transformations. Finalement, l'oxydation à l'aide du DMP a donné l'aldéhyde désiré **3.70**.

Schéma 75. Synthèse de l'aldéhyde **3.70**



Le substrat a donc été soumis aux conditions réactionnelles décrites précédemment concernant la cycloétherification avec l'éther d'énol silylé **3.45**. Sans surprise, les adduits bromés **3.73** ont été obtenus avec une sélectivité supérieure à >20 : 1 en faveur des produits de type tétrahydropyrane 3,7-*trans* (Schéma 76).

Schéma 76. Synthèse des précurseurs bromés **3.73**



Le Tableau 20 résume les résultats obtenus lors des réductions radicalaires. À notre grande surprise, une sélectivité faible a été observée pour toutes les réductions radicalaires. D'autant plus étonnant a été de découvrir que le produit favorisé était le produit 2,3-*syn* dans certains cas (entrées 1 à 3), ce qui n'a pas été le cas lors des études

de la zincophorine (Schéma 74). De plus, la nature de l'agent réducteur (Ph_3SnH) a eu un faible impact sur le ratio (entrées 4 et 5).

Tableau 20. Optimisation de la réduction radicalaire des substrats bromés **3.73**

3.73 $\xrightarrow[\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2, -78^\circ\text{C}]{\text{Toluène}}$ **3.74, 2,3-anti** / **3.79, 2,3-syn**

Entrée ^a	Agent réducteur	Solvant	Ratio 2,3- <i>anti</i> / 2,3- <i>syn</i> ^b	Rendement ^c
1		CH_2Cl_2	1.0 / 2.5	81 %
2	Bu_3SnH	THF	1.0 / 2.4	n.d.
3		Toluène	1.0 / 2.3	86 %
4	Ph_3SnH	THF	1.0 / 1.2	81 %
5		Toluène	1.0 / 1.0	83 %
6 ^d	$\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2 / \text{Bu}_3\text{SnH}$	CH_2Cl_2	1.0 / 2.0	73 %

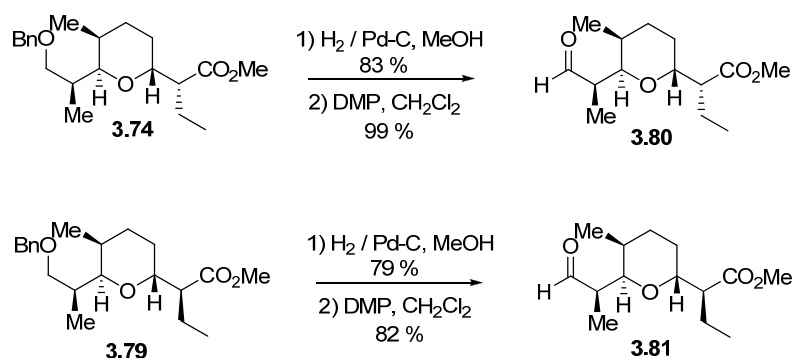
^a Le substrat **3.73** (0.1 M) a été traité avec R_3SnH (1.5 équiv.) dans le solvant approprié à -78°C . L'addition d'air et de Et_3B (0.2 équiv) toutes les 30 min. a été effectuée jusqu'à ce que la réaction soit complète par CCM. ^b Ratios ont été déterminés par spectroscopie RMN ^1H . ^c Rendements combinés des deux diastéréoisomères. ^d $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$ (5.0 équiv.) a été précomplexé avec le substrat pendant 1h à -40°C avant l'ajout de l'hydruire.

Un autre résultat décevant a été obtenu avec le $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$ (entrée 6). Ce dernier est reconnu pour donner le produit 2,3-*syn* avec de bonnes sélectivités lors de précomplexation suite à la formation d'un chélate à six chaînons avec l'oxygène du THP et celui de l'ester (*effet endocyclique*).¹³²

Les incertitudes quant à la stéréochimie obtenue nous ont conduites à fournir les preuves de structure pour les deux diastéréoisomères en question. Le Schéma 77 présente les transformations effectuées afin de déterminer le diastéréoisomère correspondant au fragment C1-C9 de la salinomycine. Les deux isomères en C2 (**3.74** et **3.79**) ont été séparés facilement par chromatographie sur silice. Par la suite,

l'hydrogénolyse du benzyle sur l'alcool primaire suivie de l'oxydation à l'aide du réactif de Dess-Martin⁶² a mené aux aldéhydes **3.80** et **3.81** correspondants avec de bons rendements. Les données spectroscopiques RMN ¹H et ¹³C de l'aldéhyde **3.80** ont été comparé avec le produit rapporté dans les synthèses précédentes afin de confirmer sa structure.^{152,153}

Schéma 77. Preuves de structure pour les esters **3.74** et **3.79**



Une première hypothèse pour expliquer le faible ratio noté dans notre cas en comparaison avec celui obtenu au Schéma 74 suggérerait que la présence d'un groupement éthyle en C2 pourrait en être la cause. Des cas ont déjà été rapportés au laboratoire où la grosseur du substituant à cette position avait un impact négatif sur l'issue stéréochimique de la réaction.¹³⁰ Le Tableau 21 illustre les résultats obtenus avec le substrat C2-méthylé **3.82** obtenu en effectuant la cycloétherification avec l'énolate bromé **1.100**. Aucun impact sur la sélectivité ne semble provenir de cette substitution (entrées 3 et 4), les ratios étant pratiquement identiques avec les deux substrats (entrées 1 et 2).

Tableau 21. Optimisation de la réduction radicalaire des substrats bromés **3.73** et **3.82**

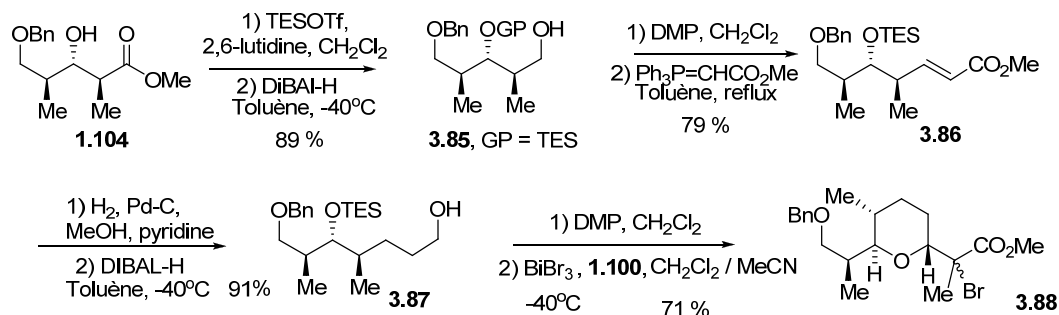
<p> 3.73, R = Et 3.82, R = Me </p> <p> R = Et : 2,3-<i>anti</i> (3.74) : 2,3-<i>syn</i> (3.79) R = Me : 2,3-<i>anti</i> (3.83) : 2,3-<i>syn</i> (3.84) </p>			
Entrée ^a	R	Solvant	Ratio ^b 2,3- <i>anti</i> / 2,3- <i>syn</i>
1	Et	CH ₂ Cl ₂	1.0 / 2.5
2		Toluène	1.0 / 2.3
3	Me	CH ₂ Cl ₂	1.0 / 2.0
4		Toluène	1.0 / 2.5

^a Les substrats **3.73** ou **3.82** (0.1 M) ont été traités avec R₃SnH (1.5 équiv.) dans le solvant approprié à -78°C. L'addition d'air et de Et₃B (0.2 équiv.) toutes les 30 min. a été effectuée jusqu'à ce que la réaction soit complète par CCM. ^b Ratios ont été déterminés par spectroscopie RMN ¹H.

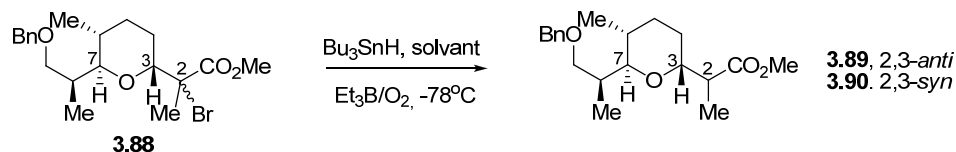
Le substrat **3.82** nous permet de d'évoquer une hypothèse plus raisonnable qui impliquerait la différence de la stéréochimie en C6-C7 entre celui-ci et **3.71**. Nous avons donc décidé de synthétiser l'analogue ayant une relation 6,7-*anti*.

3.4.3 Synthèse de l'analogue 6,7-*anti* du fragment C1-C9 de la salinomycine

La séquence synthétique décrite au Schéma 78 est très similaire à celle pour les substrats **3.73**. Dans ce cas-ci, le produit de départ est le propionate 2,3-*anti*-3,4-*anti* **1.104**. Nous avons constaté la versatilité de la cycloétherification avec un substrat différent. Un bon rendement et une excellente sélectivité 3,7-*anti* a été observée afin de générer les adduits bromés **3.88**.

Schéma 78. Synthèse des précurseurs bromés **3.88**

Les résultats décrits au Tableau 22 avec les substrats bromés **3.88** démontrent une tendance différente à celle observée avec le substrat 6,7-*syn* **3.73**. Avec l'hydru de tributylétain (entrées 1 à 3), une sélectivité a été notée dans les solvants moins polaires, particulièrement dans le toluène. Cet impact du solvant a été observé auparavant dans les réductions radicalaires de type exocyclique.¹²⁸ Un solvant moins polaire permet une meilleure minimisation du dipôle intramoléculaire à l'état de transition, un des facteurs importants de stabilisation du radical afin d'obtenir de meilleures sélectivités. Donc, la conformation plaçant l'oxygène et l'ester les plus éloignés un par rapport à l'autre (environ 180°) sera favorisée dans ce type de solvant. Les résultats avec l'hydru de triphénylétain se sont avérés, quant à eux, efficaces (entrées 4 à 6). Une sélectivité supérieure à 16 : 1 a été obtenue lorsque le transfert d'hydrogène a été effectué dans le toluène. Finalement, une sélectivité faible sous contrôle endocyclique avec MgBr₂·OEt₂ a été à nouveau observée (entrée 7). Tout de même, comme la sélectivité est inversée, ceci nous a permis d'identifier le composé 2,3-*syn*.

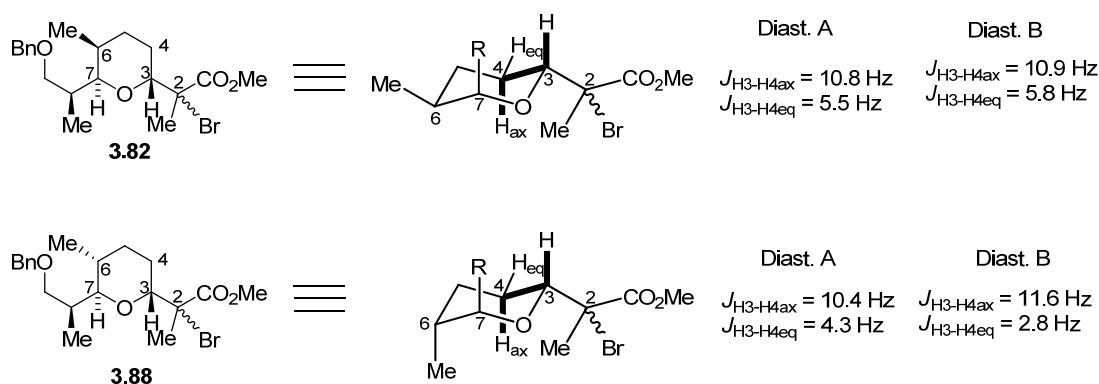
Tableau 22. Optimisation de la réduction radicalaire des substrats bromés **3.88**

Entrée ^a	Agent réducteur	Solvant	Ratio	Rendement ^c
			2,3- <i>anti</i> / 2,3- <i>syn</i> ^b	
1	Bu ₃ SnH	CH ₂ Cl ₂	1.5 / 1.0	n.d.
2		THF	3.0 / 1.0	n.d.
3		Toluène	3.5 / 1.0	83 %
4	Ph ₃ SnH	CH ₂ Cl ₂	7.1 / 1.0	n.d.
5		THF	9.8 / 1.0	n.d.
6		Toluène	16.2 / 1.0	79 %
4 ^d	MgBr ₂ ·OEt ₂ / Bu ₃ SnH	CH ₂ Cl ₂	1.0 / 2.0	n.d.

^a Le substrat **3.88** (0.1 M) a été traité avec R₃SnH (1.5 équiv.) dans le solvant approprié à -78°C. L'addition d'air et de Et₃B (0.2 équiv.) toutes les 30 min. a été effectuée jusqu'à ce que la réaction soit complète par CCM. ^b Ratios ont été déterminés par spectroscopie RMN ¹H. ^c Rendements combinés des deux diastéréoisomères. ^d Le MgBr₂·OEt₂ (5.0 équiv.) a été précomplexé avec le substrat pendant 1h à -40°C avant l'ajout de l'hydruire.

Afin d'expliquer cette différence de sélectivité, une étude conformationnelle des substrats de départ a été réalisée (Schéma 79). Nous avons noté une constante de couplage entre les protons C3-C4 supérieure à 10 Hz correspondant à un couplage axial-axial dans les bromures tertiaires **3.73** et **3.88**. Par conséquent, ceci indique que la chaîne comportant le radical (en C3) se place de façon équatoriale afin de diminuer les interactions avec les autres substituants présents sur le cycle.¹⁶⁵ Il n'est pas surprenant que cette conformation soit préférée vu l'importance stérique du bromure tertiaire. Comme la relation au niveau des substituants sur le THP est 3,7-*trans*, ceci a comme conséquence de placer la chaîne R en position axiale. La deuxième constante de couplage observée pour le proton en C3 se situe entre 3 et 6 Hz, correspondant à un couplage équatorial-axial.

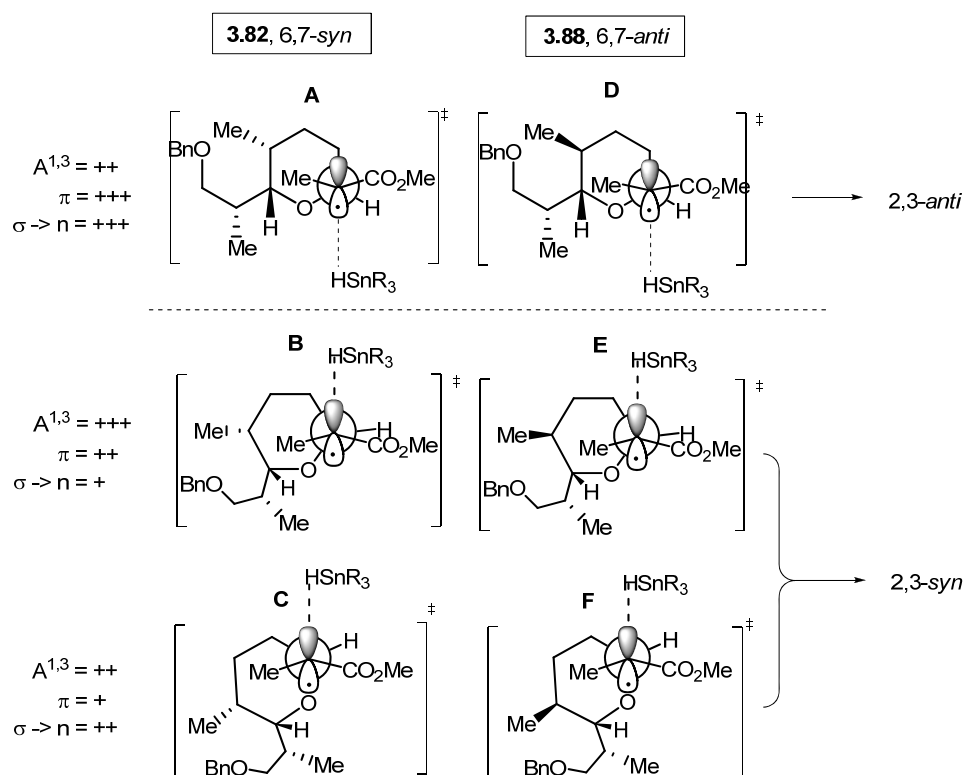
Schéma 79. Étude conformationnelle des adduits bromés **3.82** et **3.88**



Cette conformation sera utilisée pour l'analyse des états de transition. Évidemment, ceci est une hypothèse de travail car la conformation du cycle à six chaînons du produit de départ peut être différente de celle dans l'état de transition. Tout de même, il est raisonnable de croire que celle-ci soit aussi privilégiée lors de l'attaque de l'hydrure car les réductions radicalaires sont connues comme étant exothermiques et procédant via des états de transition précoces (*early transition state*).¹⁶⁶ Les résultats expérimentaux obtenus lors des réactions de transfert d'hydrogène dans des conditions cinétiques sont généralement expliqués par une étude des états de transition impliquant la conformation des produits de départ.

Le Schéma 80 illustre les états de transitions **A** et **D** menant aux deux produits 2,3-*syn* alors que **B**, **E** et **C**, **F** conduisent aux produits 2,3-*syn*. L'autre énantiomère est illustré afin de comparer avec les états de transition initialement postulés; c'est-à-dire que l'attaque du dessous mène au produit 2,3-*anti* tandis que l'attaque par la face supérieure mène au produit 2,3-*syn*.

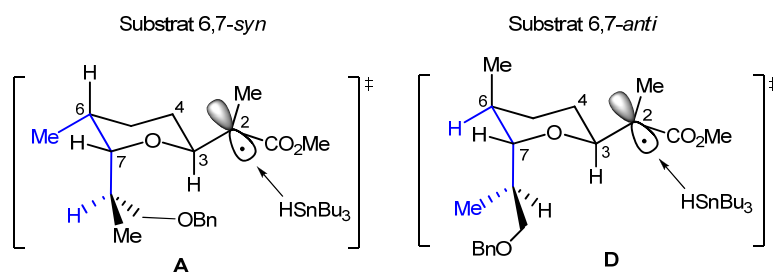
Schéma 80. États de transition pour le transfert d'hydrogène (projection Newman C2-C3)



Nous avons observé que le substrat 6,7-*anti* **3.88** menait à de bonnes sélectivités tandis que le substrat 6,7-*syn* **3.82** à aucune sélectivité. En s'attardant aux états de transition menant aux produits 2,3-*anti* **A** et **D** illustrés au Schéma 80, il est difficile d'expliquer l'impact de la stéréochimie relative des centres en C6 et C7 sur la sélectivité. Suite aux résultats expérimentaux, nous savons que la différence d'énergie entre les états de transition **A** et **B/C** doit être pratiquement nulle tandis que la différence d'énergie entre **D** et **E/F** doit être significative. Deux possibilités peuvent expliquer cette différence d'énergie, soit l'énergie de l'état de transition menant au produit majoritaire est accru (premier scénario), soit l'énergie de l'état de transition menant au produit minoritaire est plus basse (second scénario).

Le premier scénario suggère que dans la conformation imposée par les substituants sur le cycle, la chaîne se trouvant en C7 peut se placer de façon à gêner l'approche de l'hydrure par la face du dessous. Donc, l'état de transition **A** serait plus haut en énergie que dans les cas de l'état de transition **D**. Le Schéma 81 illustre les mêmes états de transition en se concentrant sur les conformations chaises des tétrahydropyranes. L'orbitale du radical est coplanaire avec le lien C3-C4 de façon à maximiser le recouvrement du lien riche dans l'orbitale appauvrie du radical. Ce qui peut être noté ici, c'est qu'une minimisation de l'interaction *syn*-pentane (en bleu) doit être effectuée, particulièrement dans le cas du 6,7-*syn*. Ceci force la chaîne CH₂OBn à pivoter vers l'intérieur du cycle et à se retrouver près de la trajectoire d'attaque préférentielle de l'hydrure. Par contre, dans le cas du 6,7-*anti*, le méthyle en C6 est positionné de façon axiale (évitant l'interaction *syn* pentane précédente) permettant ainsi à l'hydrogène de se positionner à l'intérieur du cycle. Ceci a comme conséquence que le gêne stérique de la chaîne est moins important et que l'hydrure peut plus facilement attaquer la face du bas dans le cas de **D** par rapport à **A**.

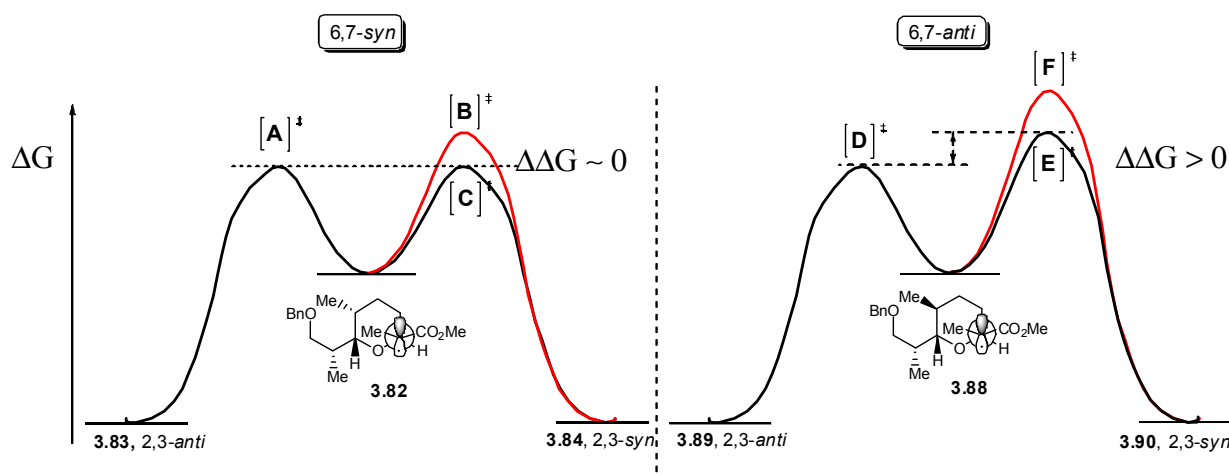
Schéma 81. États de transition pour le transfert d'hydrogène (conformation chaise)



Un second scénario, tout aussi plausible, propose plutôt que l'état de transition **B/C** menant au produit 2,3-*syn* soit plus bas en énergie dans le cas du radical 6,7-*syn* par rapport au 6,7-*anti*. Généralement, l'état de transition **B** est utilisé pour expliquer la formation du produit 2,3-*syn*. Dans ce dernier, l'angle entre l'hydrogène et l'ester est près de 0°, minimisant ainsi l'effet allylique (A^{1,3}) mais se faisant ainsi au détriment des deux autres facteurs de stabilisation, soit le dipôle (π) et le recouvrement orbitalaire ($\sigma - n$). Dans **B** et **E**, l'approche difficile du réactif par la face supérieure s'explique par le

positionnement de l'hydrogène en C4 qui se trouve dans la trajectoire d'attaque. Les états de transition en **C** et **F** peuvent également être évoqués par une simple rotation de 30° autour du lien C2-C3, ce qui est permis pour respecter l'effet allylique-1,3. On retrouve le recouvrement du lien C-O dans l'orbitale pauvre mais le dipôle intramoléculaire est moins stabilisé. Tout de même, il est très plausible de croire que cet état de transition **C** (et non **B**) soit impliqué dans le cas de la formation du produit 2,3-*syn* à partir du substrat 6,7-*syn* car l'approche du réactif par la face du bas (**A**) ou par la face du haut (**C**) se fait dans un environnement très similaire, expliquant ainsi le ratio faible observé. Mais pourquoi, pour les états de transition menant au produit minoritaire 2,3-*syn*, l'état de transition **C** serait évoqué dans le cas du 6,7-*syn* et l'état de transition **E** dans le cas du 6,7-*anti*? Ceci reste difficile à expliquer avec les résultats obtenus. Tout de même, la stéréochimie relative des substituants sur le cycle forcerait la présence de la chaîne CH₂OBn à se positionner près du site réactionnel dans le cas du 6,7-*syn*, menant ainsi vers l'état de transition **C**.

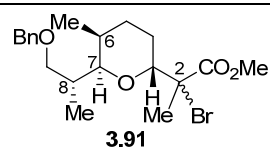
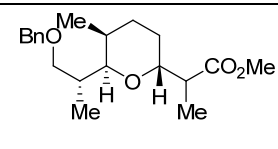
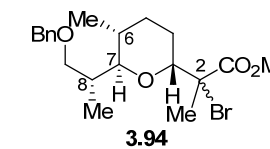
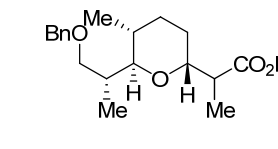
Figure 7. Scénario hypothétique proposé afin d'expliquer les différences de sélectivité



De façon complémentaire, les motifs ayant une relation 7,8-*syn* ont été synthétisés par François Godin dans son approche pour l'étude de la synthèse de la zincophorine.¹⁶⁷ Tel que démontré dans le Tableau 23, une tendance très similaire à celle observée avec les motifs 7,8-*anti* a été notée, c'est-à-dire que les 6,7-*anti* mènent à des bonnes

sélectivités tandis que les 6,7-*syn* conduisent à de mauvaises sélectivités. Des investigations plus poussées sont en cours au laboratoire pour mieux comprendre ces résultats et leurs liens avec la stéréochimie des centres en C3, C6, C7 et C8.

Tableau 23. Réductions radicalaires des substrats bromés 7,8-*syn* **3.91** et **3.92**

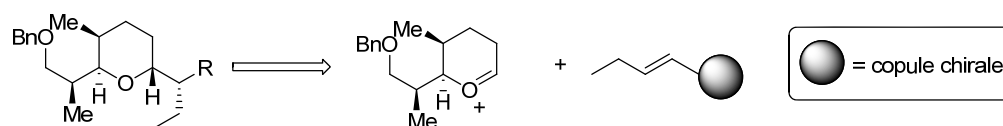
Entrée ^a	Agent réducteur	Solvant	Ratio ^b 2,3- <i>anti</i> / 2,3- <i>syn</i>
<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;">  <p>3.91</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>Agent réducteur Solvant</p> <p>Et₃B/O₂, -78°C</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>3.92, 2,3-<i>anti</i> 3.93, 2,3-<i>syn</i></p> </div> </div>			
1		CH ₂ Cl ₂	2.0 / 1.0
2	Ph ₃ SnH	THF	3.9 / 1.0
3		Toluène	5.4 / 1.0
<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;">  <p>3.94</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>Agent réducteur Solvant</p> <p>Et₃B/O₂, -78°C</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>3.95, 2,3-<i>anti</i> 3.96, 2,3-<i>syn</i></p> </div> </div>			
4	Bu ₃ SnH	CH ₂ Cl ₂	>20 / 1.0
5		CH ₂ Cl ₂	>20 / 1.0
6	Ph ₃ SnH	THF	>20 / 1.0
7		Toluène	>20 / 1.0

^a Les substrats **3.91** ou **3.94** (0.1 M) ont été traités avec R₃SnH (1.5 équiv.) dans le solvant approprié à -78°C. L'addition d'air et de Et₃B (0.2 équiv.) toutes les 30 min. a été effectuée jusqu'à ce que la réaction soit complète par CCM. ^b Ratios ont été déterminés par spectroscopie RMN ¹H.

3.4.4 Solutions aux problèmes de sélectivités

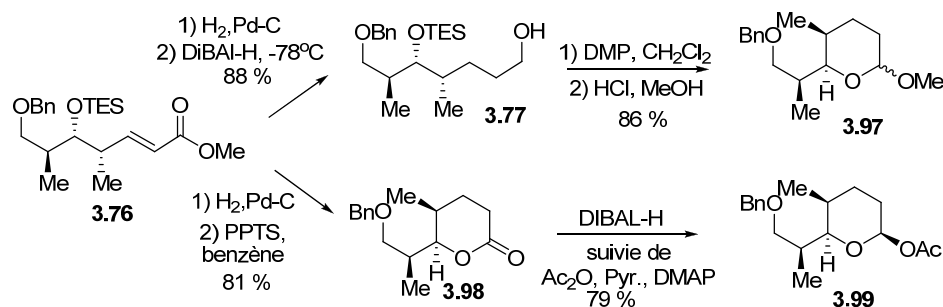
Les problèmes observés avec les réductions radicalaires en série 6,7-*syn* nous ont forcé à étudier une nouvelle approche pour arriver à la molécule cible. Nous voulions vérifier si l'addition d'un réactif chiral pouvait s'effectuer sur l'intermédiaire de type oxocarbenium et surpasser ce biais conformationnel (Schéma 82).

Schéma 82. Addition d'un réactif chiral



L'utilisation de la cycloétherification catalysée par le BiBr_3 est principalement limitée aux réactifs de types allylsilane ou éther d'énol silylé. Ainsi, comme nous désirons utiliser des réactifs ayant des métaux non-compatibles avec les aldéhydes étudiés, nous avons décidé d'opter pour des substrats de type acétal cyclique afin de former l'intermédiaire oxocarbenium (Schéma 83).

Schéma 83. Préparation des substrats glycosides **3.97** et **3.99**



L'ester **3.76** de la séquence réactionnelle au Schéma 75 nous permet de générer efficacement les acétals désirés. Pour obtenir le méthylglycoside **3.97**, l'ester est réduit avec DIBAL-H et oxydé à l'aldéhyde à l'aide du réactif de Dess-Martin.⁶² Ce dernier est traité avec HCl dans le méthanol pour donner le produit cyclique désiré avec un bon rendement. L'acétoxyglycoside, quant à lui, a été préparé par une séquence de cyclisation de l'ester en présence d'acide pour donner la lactone **3.98** correspondante. Cette dernière a été réduite en lactol à l'aide de DIBAL-H et ensuite protégé *in situ* en l'acétal désiré **3.99**.¹⁶⁸

3.4.4.1 Réactif de thiazolidinethione chiral

Notre première approche envisagée s'inspire de la stratégie utilisée par Romea et Urpi (voir Schéma 66).¹⁵⁴ Dans leur approche initiale, ils ont tenté d'additionner le réactif de thiazolidinethione de Crimmins^{117,169} dans une réaction de type Ferrier qui n'a pas fonctionné.¹⁷⁰ Ils ont donc généré l'oxonium à partir du 2,3-dihydropyrane **3.38** sur lequel la réaction de C-glycosidation a bien fonctionné.

Le Tableau 24 illustre nos essais avec les acétals saturés **3.97** et **3.99** et le thiazolidinethione **3.39** dans les mêmes conditions qu'utilisées par Romea.¹⁵⁴ Ils rapportaient que l'acide de Lewis SnCl₄ donnait le produit de C-glycosidation avec de bons rendements à partir de leur substrat. Dans le cas de l'acétal **3.97**, la réaction s'est avérée peu efficace, le produit de couplage n'ayant pas été observé avec SnCl₄ et BF₃·OEt₂ (entrées 1 et 2).

Tableau 24. Optimisation de l'addition du thiazolidinethione sur les glycosides **3.97** et **3.99**



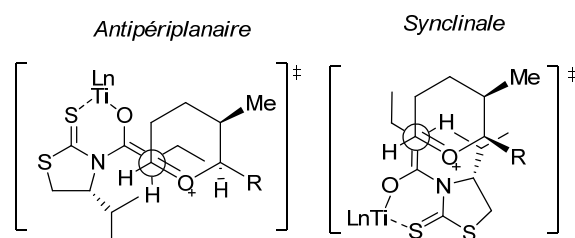
Entrée ^a	R	Acide de Lewis	Ratio ^b 2,3- <i>anti</i> / 2,3- <i>syn</i>	Rendement ^c
1	Me	BF ₃ ·OEt ₂	n.d.	n.d.
2	(3.97)	SnCl ₄	n.d.	n.d.
3	Ac	BF ₃ ·OEt ₂	n.d.	n.d.
4	(3.99)	SnCl ₄	> 20 / 1	36 %
5		SnBr ₄	> 20 / 1	51 %

^a Le thiazolidinethione **3.38** (2.0 équiv., 0.1 M) a été traité avec TiCl₄ et la DIEA suivi de l'ajout du substrat **3.97** ou **3.99** (1.0 équiv.) et de l'acide de Lewis (1.1 équiv.) dans le CH₂Cl₂ à -78°C. ^b Ratios ont été déterminés par spectroscopie RMN ¹H. ^c Rendements des produits isolés.

Avec le produit acétylé **3.99**, la réaction avec $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ n'a pas été efficace (entrée 3) mais nous avons cependant réussi à obtenir le produit désiré avec les acides de Lewis d'étain (entrée 4 et 5). Comme un excès de réactif de thiazolidinethione est nécessaire, il a été très difficile de séparer le produit de couplage de ce dernier après purification. Afin d'obtenir un produit pur, le thiazolidinethione obtenu a été traité avec le carbonate de potassium dans le méthanol afin de donner l'ester méthylique correspondant. Ce dernier a pu être séparé du réactif **3.39** et a été comparé avec les produits provenant de la réduction radicalaire afin de confirmer la stéréochimie relative obtenue (Schéma 77).

Les conditions optimisées impliquent que l'énolate-(Z) de titane soit formé avant l'addition de l'acétal suivie de l'ajout d'un second acide de Lewis pour générer l'oxonium. Les modèles suggérés pour expliquer la sélectivité obtenue sont illustrés au Schéma 84. Le rôle de l'auxiliaire chiral a été de contrôler la stéréosélectivité du centre en C2 tandis que la relation 3,7-*trans* du tétrahydropyrane provient du contrôle stéréoélectronique de l'addition sur l'oxonium. L'énolate-(Z) formé s'additionne par la face arrière soit de manière antipériplanaire ou synclinale. Les rendements faibles et les conditions expérimentales (deux équivalents du thiazolidinethione) nous ont forcés à penser à une autre approche pour arriver à notre molécule cible.

Schéma 84. Modèles proposés pour l'addition du thiazolidinethione **3.38** sur l'oxonium

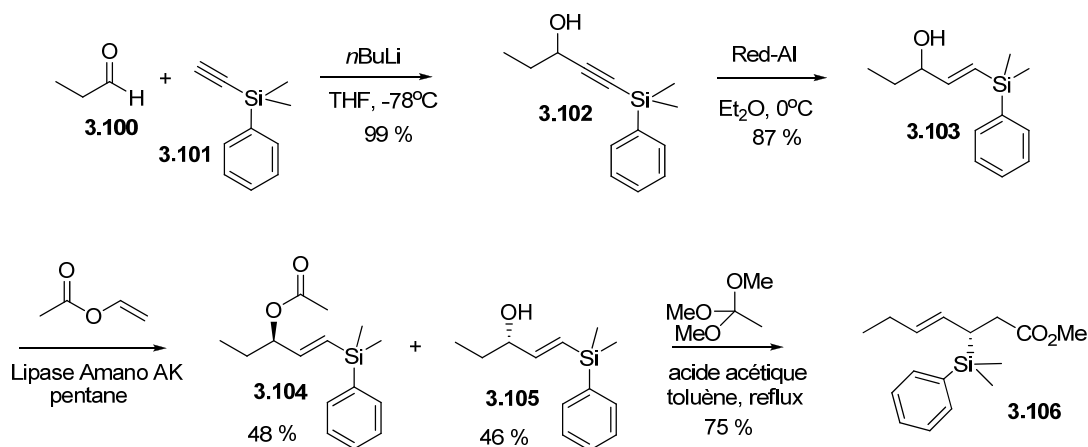


3.4.4.2 Réactif de crotylsilane chiral

Le crotylsilane chiral développé par Panek pourrait s'avérer une alternative intéressante aux approches préalablement étudiées.¹⁷¹ Ce dernier a été utilisé dans des réactions impliquant des acétals¹⁷² et a également été impliqué dans une réaction importante dans l'approche de Miyashita vers la zincophorine.²⁰

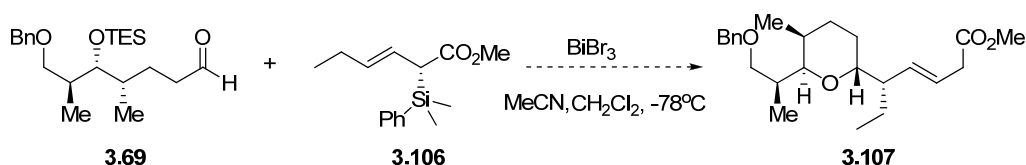
Une approche différente à celle développée par Panek pour synthétiser le crotylsilane chiral **3.106** a été effectuée (Schéma 85).¹⁷³ L'addition de l'alcyne commercialement disponible **3.101**, en présence de *n*-butyllithium, sur le propionaldéhyde **3.100** a été très efficace pour conduire à l'alcool propargylique **3.102**.¹⁷⁴ Par la suite, une réduction sélective vers l'alcène-(*E*) à l'aide de Red-Al a mené à l'alcool allylique **3.103**.¹⁷⁵ Le produit racémique a été résolu de façon enzymatique en traitant l'alcool allylique avec la Lipase Amano AK et l'acétate de vinyle.¹⁷³ En suivant la réaction par RMN, nous avons obtenu l'alcool allylique-(*S*) **3.105** après séparation par chromatographie sur silice avec un rendement de 46%. Finalement, un réarrangement de Claisen¹⁷⁶ a été effectué pour donner le réactif chiral désiré **3.106**.

Schéma 85. Synthèse du crotylsilane **3.106**



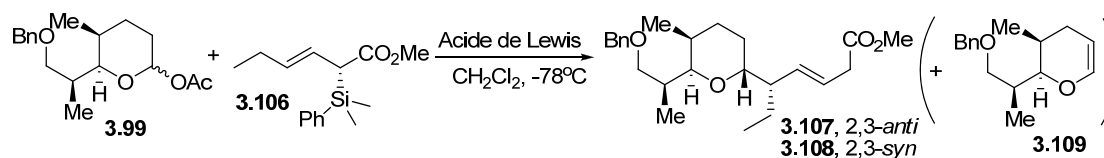
En premier lieu, nous voulions vérifier si le crotylsilane chiral **3.106** pouvait être utilisé dans la réaction de cycloétherification étudiée au préalable impliquant l'aldéhyde **3.69** (Schéma 86). Malgré plusieurs tentatives, la réaction n'a mené que majoritairement au lactol.

Schéma 86. Réaction de cycloétherification avec le crotylsilane chiral **3.106**



La réaction de couplage a donc été tentée avec l'acétal acétylé **3.99** en présence d'un acide de Lewis. L'utilisation de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ n'a pas été efficace (Tableau 25, entrée 1). Les acides de Lewis de titane ont, quant à eux, mené majoritairement à la formation du dihydropyrane correspondant **3.109** (entrées 2 et 3) alors que le $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ avait très bien fonctionné dans le couplage développé par Miyashita.²⁰

Tableau 25. Optimisation de l'addition du crotylsilane sur le glycoside **3.99**



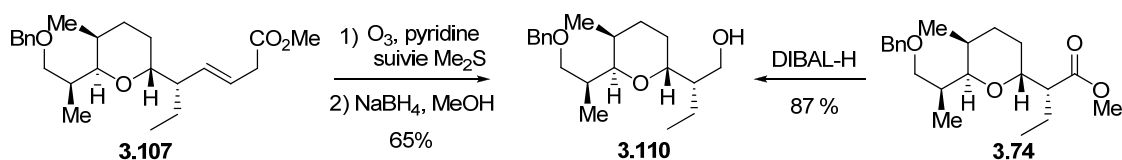
Entrée ^a	Acide de Lewis	Ratio	Rendement ^c
		2,3- <i>anti</i> / 2,3- <i>syn</i> ^b	
1	BF ₃ ·OEt ₂	---	---
2	TiCl ₄	---	Dihydropyrane
3	TiCl ₃ (OiPr)	---	Dihydropyrane
4	SnCl ₄	> 20 / 1	82 %
5	SnBr ₄	> 20 / 1	78 %

^a Le substrat **3.99** a été traité avec l'acide de Lewis (1.1 équiv.) dans CH_2Cl_2 à -78°C . ^b Ratios ont été déterminés par spectroscopie RMN ^1H . ^c Rendements des produits isolés.

Heureusement, les acides de Lewis d'étain ont très bien fonctionné menant sélectivement à un seul produit de couplage (entrées 4 et 5). Les conditions optimisées ont été obtenues avec SnCl_4 dans un rendement de 82 % et une excellente sélectivité en faveur d'un seul diastéréoisomère.

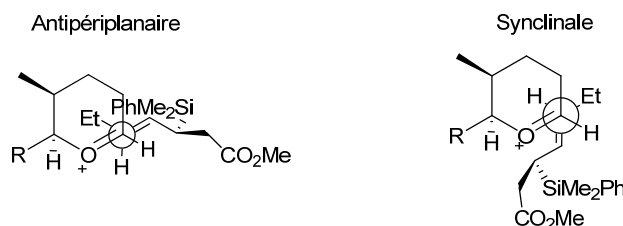
Tel qu'illustré au Schéma 87, la preuve de structure de l'ester **3.107** a été effectuée en clivant la double liaison à l'aide de conditions oxydantes suivie d'une réduction de la fonction aldéhyde pour donner l'alcool **3.110**.¹⁷⁷ Le produit de la réduction radicalaire **3.74**, dont la structure a été auparavant confirmée, a également été transformé pour donner le même produit **3.110** que celui dérivé de la séquence avec le crotylsilane.

Schéma 87. Preuve de structure pour **3.107**



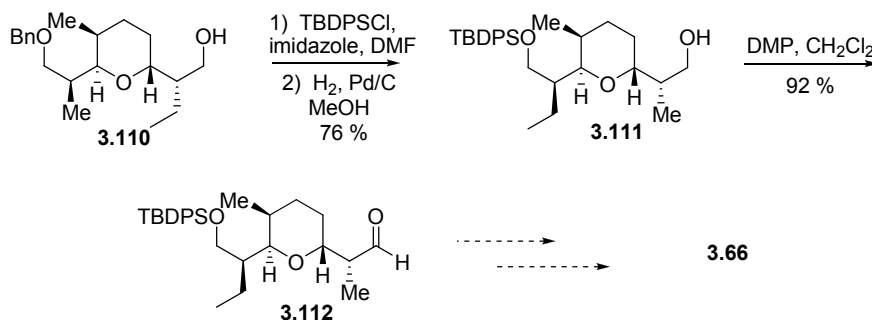
La sélectivité obtenue peut s'expliquer à partir des modèles illustrés à la Figure 8. L'approche du réactif se fait par la face arrière, de façon opposée au groupement silyle. Le contrôle pour la formation du centre en C2 provient de la chiralité du réactif. Le groupement silyle, très encombré, est placé le plus loin possible du cycle afin de diminuer les interactions stériques. Sur des bases électroniques, l'addition antipériplanaire devrait être favorisée. Par contre, il est fort possible que les effets stériques surpassent les effets électroniques en favorisant une addition de type synclinale en positionnant l'hydrogène à l'intérieur du cycle (comparativement au groupement éthyle). Il est difficile de différencier ces possibilités car les deux états de transition mènent à la formation du produit désiré 2,3-*anti*-3,7-*anti* **3.107**.

Figure 8. États de transition proposés pour l'addition du crotylsilane sur l'acétal cyclique



Le Schéma 88 illustre la séquence réactionnelle afin d'obtenir notre molécule cible **3.66**. Une protection de l'alcool primaire avec le chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle et l'imidazole suivie d'un clivage du groupement benzyle a conduit à l'alcool primaire **3.111** avec un rendement de 76 % pour les deux étapes. Par la suite, une oxydation à l'aide du périodinanane de Dess-Martin⁶² (DMP) a donné l'aldéhyde désiré **3.112**.

Schéma 88. Synthèse de l'aldéhyde **3.112**

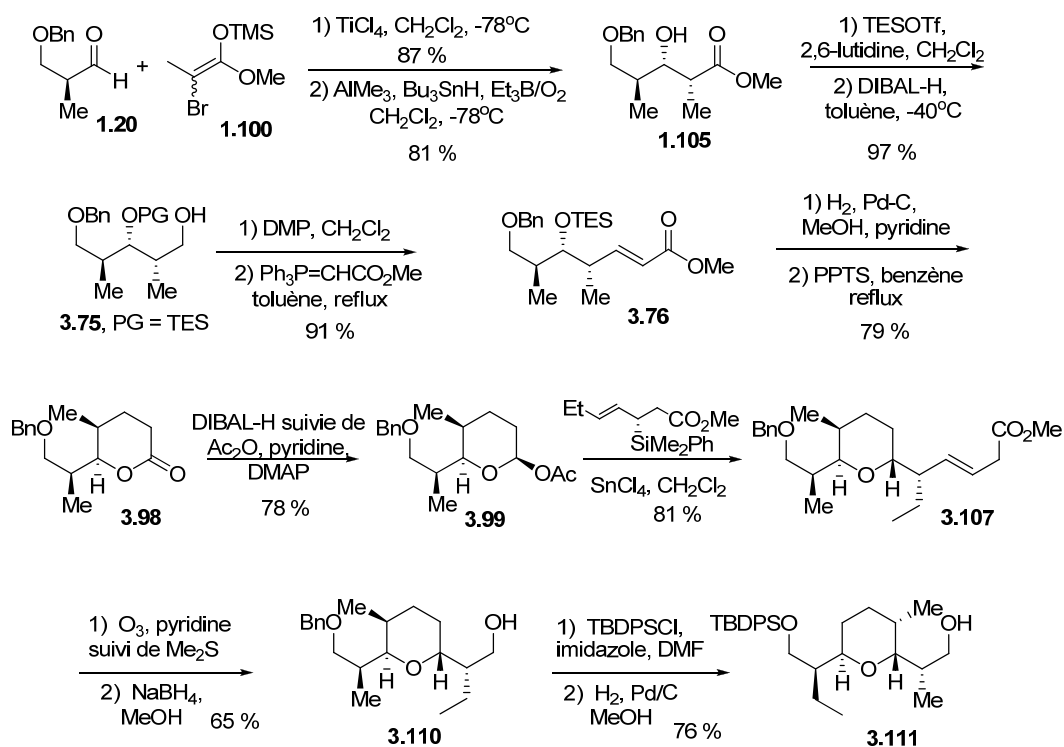


Dans une optique pour compléter la synthèse de l'hémisphère ouest de la salinomycine, l'aldéhyde **3.112** pourrait, par la suite, être élaboré de manière linéaire pour construire le motif polypropionate stéréopentade en effectuant une réaction d'aldolisation sous contrôle Felkin-Anh et une réduction radicalaire via la *stéréosélection acyclique*.

3.4.5 Sommaire et conclusions

La synthèse du fragment C1-C9 de la salinomycine via un intermédiaire radicalaire adjacent à un cycle à six chaînons n'a pas donné les résultats attendus afin d'obtenir la relation 2,3-*anti*. Tout de même, une étude approfondie des états de transition impliqués nous permet de croire que la relation stéréochimique des substituants sur le cycle impose un biais conformationnel non-favorable à un contrôle provenant de l'*effet exocyclique*. La combinaison de mes recherches à celles des autres membres du groupe indique que la relation 6,7-*syn* serait à l'origine des faibles sélectivités observées.

Schéma 89. Synthèse récapitulative du fragment C1-C9 de la salinomycine



Devant ce problème de sélectivités, deux solutions impliquant un contrôle par le réactif ont été proposées. Comparativement au réactif de thiazolidinethione, l'utilisation d'un réactif de crotylsilane chirale a été très efficace pour donner le produit 2,3-*anti* désiré. Le Schéma 89 récapitule la séquence optimisée pour l'élaboration de l'alcool **3.111** correspondant au fragment C1-C9 de la salinomycine. Ce dernier a été obtenu en 14 étapes à partir de l'aldéhyde **1.20** avec un rendement global satisfaisant de 15.3 %.

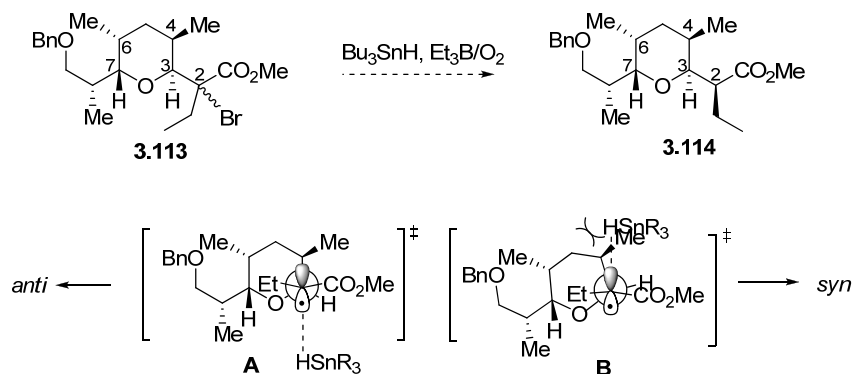
En terminant, les objectifs fixés initialement ont été atteints. La synthèse du fragment C1-C9 de la salinomycine est efficace mais notre expertise en chimie des radicaux nous force à croire que l'approche impliquant le radical exocyclique pourrait être davantage impressionnante et efficace dans le cadre de la synthèse de la narasine. Les résultats concernant cette approche sont présentés dans le prochain sous-chapitre.

3.5 Synthèse du fragment C1-C17 de la narasine

3.5.1 Objectifs et analyse rétrosynthétique

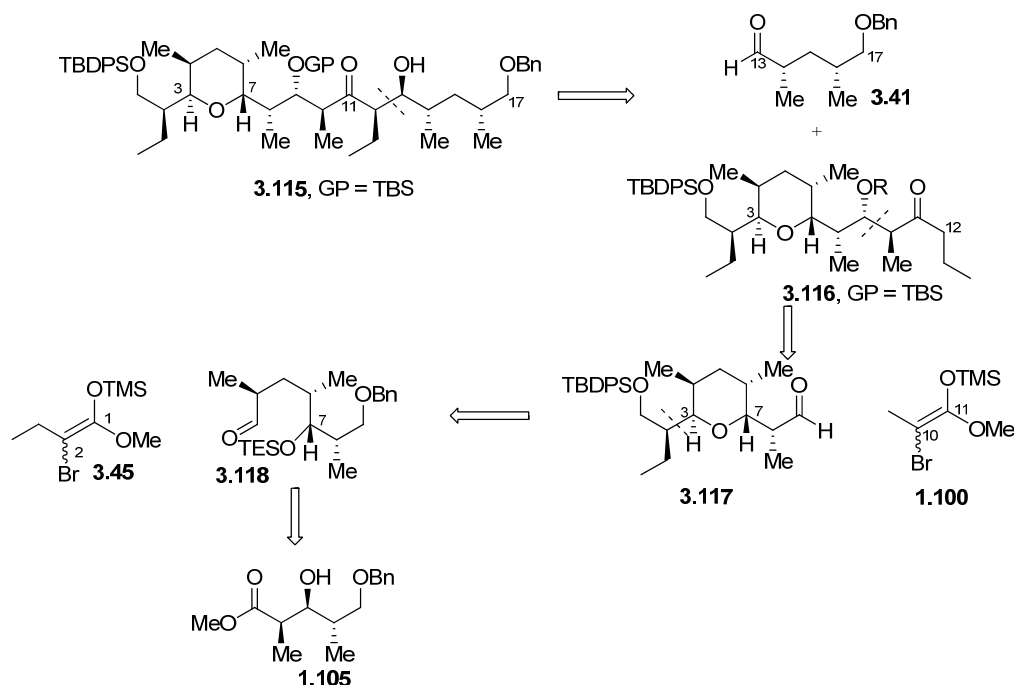
Suite aux résultats obtenus dans le cadre de nos recherches pour la synthèse des fragments C1-C11 et C1-C9 de la salinomycine, nous avons décidé de nous attarder à la préparation de l'hémisphère ouest de la narasine. La synthèse totale de cette dernière n'a été rapportée qu'une seule fois et plusieurs améliorations pourraient être effectuées.¹⁵⁰ De plus, nous croyons que l'utilisation de la chimie radicalaire pour obtenir la stéréochimie relative 2,3-*anti* serait davantage favorisée dans ce cas-ci avec les précurseurs **3.113**.¹⁷⁸ Le Schéma 90 illustre l'importance du méthyle en position C4 dans l'état de transition **B**.¹⁷⁹ Ce dernier devrait gêner la trajectoire d'attaque par la face supérieure et accroître davantage l'énergie de cet état de transition. Une différence d'énergie accrue entre les deux états de transition devrait alors se traduire par une bonne sélectivité en faveur du produit 2,3-*anti* **3.114** (état de transition **A**). Nous étions alors curieux de vérifier cette hypothèse et compléter notre objectif de la synthèse ouest de la narasine en utilisant les différentes stratégies de synthèse impliquant des radicaux.

Schéma 90. Impact du méthyle en C4 sur la réduction radicalaire sous contrôle exocyclique



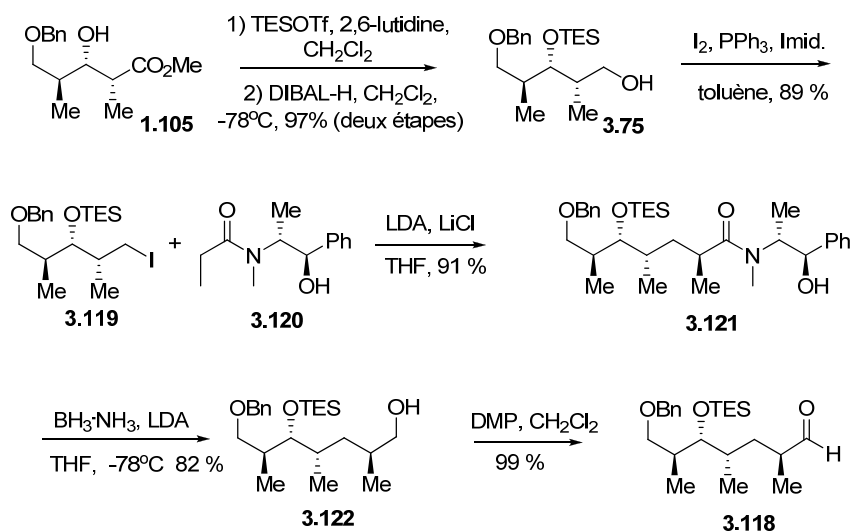
Notre plan rétrosynthétique (Schéma 91) envisage initialement la même coupure que celle discutée à la section 3.3 au niveau du lien C12-C13. La partie polypropionate stéréopentade du fragment **3.116** serait synthétisée itérativement à partir du produit cyclisé en effectuant une réaction d'aldolisation sous contrôle Felkin-Anh et une réduction radicalaire sous contrôle de *stéréosélection acyclique* sur l'aldéhyde **3.117**. La formation de la relation 2,3-*anti* de ce dernier proviendrait de la réduction stéréocontrôlée (*effet exocyclique*) des précurseurs radicalaires obtenus suite à une cycloétherification avec l'aldéhyde **3.118** et l'éther d'énol **3.44**. Le fragment 1,3-diméthyle de cet aldéhyde sera introduit à l'aide de la réaction stéréosélective développée par Myers utilisant la pseudoéphedrine comme auxiliaire chiral.¹⁸⁰ Le motif propionate **1.105** serait obtenu par la séquence d'aldolisation/réduction radicalaire préalablement développée au laboratoire.

Schéma 91. Rétrosynthèse de l'hémisphère ouest de la narasine



3.5.2 Synthèse du fragment C1-C9 de la narasine

L'approche pour la synthèse de l'aldéhyde **3.118** est présentée au Schéma 92. Le motif propionate 2,3-*syn*-3,4-*anti* **1.105** a été protégé et ensuite réduit pour donner l'alcool **3.75** avec un excellent rendement de 97 % pour les deux étapes. Par la suite, ce dernier a été traité avec I₂, PPh₃ et l'imidazole pour donner l'iodure **3.119**.^{181,182} Le choix du solvant a été crucial dans cette transformation. Lorsque la réaction est effectuée dans des solvants polaires (dichlorométhane, éther, acétonitrile), cette dernière n'est pas reproductible et des produits secondaires sont isolés. Il est important d'effectuer la réaction dans le toluène en suivant son déroulement par chromatographie sur couche mince. L'iodure **3.119** obtenu peut être purifié avec précaution.

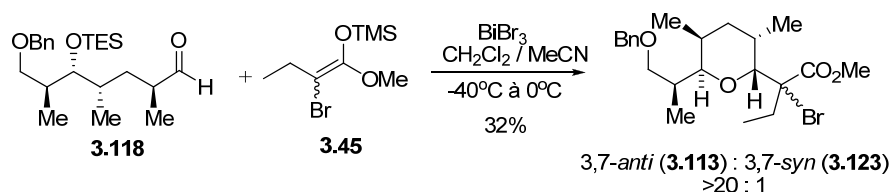
Schéma 92. Synthèse de l'aldéhyde **3.118**

Le réactif de Myers **3.120** ((*R,R*)-pseudoéphédrine propionamide) a ensuite été additionné de manière stéréosélective sur l'iodure.¹⁸⁰ Le ratio a été difficile à déterminer à ce moment car les rotamères de l'amide compliquent l'interprétation du spectre RMN du produit brut. L'amide a été clivé à l'aide du borohydrure (LAB) utilisé par Myers afin d'éviter l'épimérisation du produit **3.121**. L'alcool primaire **3.122** a été obtenu avec un excellent rendement de 82 % et un seul isomère a été isolé. Finalement, ce dernier a été oxydé dans les conditions développées par Dess et Martin⁶² et l'aldéhyde **3.118** a été utilisé sans purification additionnelle.

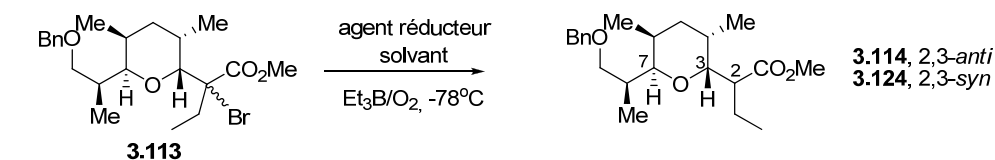
La réaction de cycloétherification à l'aide du tribromure de bismuth (BiBr_3) a été testée sur l'aldéhyde **3.118** avec l'éther d'énol silylé **3.45** (Schéma 93). Les conditions optimisées ont mené à la formation des adduits bromés **3.113** avec un rendement de l'ordre de 30 %. Le produit majoritairement isolé étant le lactol correspondant. Il est important de noter qu'on doit augmenter la température afin d'obtenir du produit d'addition. Ceci indique que l'addition du nucléophile sur l'oxonium est beaucoup plus difficile dans cette situation qu'avec le substrat **3.73** n'ayant pas de méthyle en C4. La présence de ce dernier pourrait s'avérer un avantage dans la réduction radicalaire mais

complique l'addition du nucléophile sur l'oxonium. Tout de même, des quantités suffisantes de précurseurs radicalaires ont été obtenues afin de tester la réaction subséquente.

Schéma 93. Synthèse du précurseur radicalaire **3.113** par cycloétherification



Le Tableau 26 résume les différentes conditions de réductions radicalaires utilisées pour le substrat **3.113**. L'entrée 1 démontre que les conditions standards (Bu_3SnH dans le dichlorométhane à -78°C) permettent d'obtenir un des diastéréoisomères de manière très sélective (17 : 1). Ce résultat très encourageant démontre que le méthyle en C4 a un impact majeur sur l'issue stéréochimique du transfert d'hydrogène et supporte notre hypothèse évoquée au Schéma 90. Il nous restait à déterminer si l'isomère obtenu correspondait effectivement au produit 2,3-*anti* **3.114**. Avant d'ajouter la source d'hydrure, le substrat a été traité avec un excès de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ afin de vérifier si le produit 2,3-*syn* **3.124** pouvait être obtenu via l'*effet endocyclique*. L'entrée 2 illustre que ces conditions ont mené à des sélectivités faibles mais en faveur de l'autre isomère **3.124**. Ceci suggère que le produit obtenu à l'entrée 1 possède bel et bien la relation 2,3-*anti*. La réaction a ensuite été effectuée dans le toluène pour voir si la sélectivité pouvait être améliorée (entrée 3). Le changement de solvant n'a pas vraiment eu d'impact sur la sélectivité. Finalement, l'hydrure de triphénylétain a été utilisé comme source d'hydrogène et le ratio a diminué quelque peu (entrée 4).

Tableau 26. Optimisation de la réduction radicalaire des substrats **3.113**

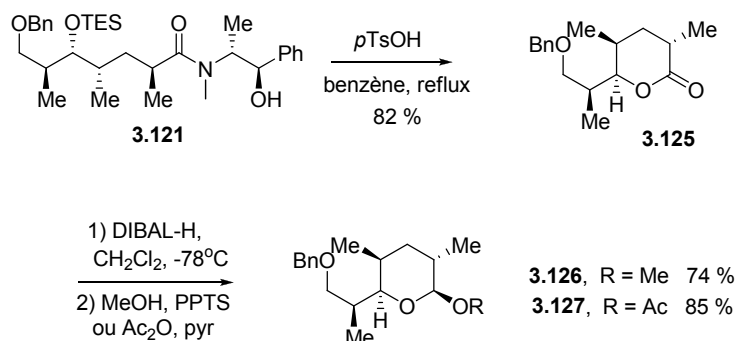
Entrée ^a	Agent réducteur	Solvant	Ratio 2,3- <i>anti</i> / 2,3- <i>syn</i> ^b	Rendement ^c
1		CH ₂ Cl ₂	17.6 / 1.0	91 %
2 ^d	Bu ₃ SnH	CH ₂ Cl ₂	1.0 / 2.0	76 % ^e
3		Toluène	16.4 / 1.0	81 %
4	Ph ₃ SnH	Toluène	13.0 / 1.0	n.d.

^a Le substrat **3.113** (0.1 M) a été traité avec l'agent réducteur (1.5 équiv.) dans le CH₂Cl₂ à -78 C. L'addition d'air et de Et₃B (0.2  quiv.) toutes les 30 min. a été effectuée jusqu'à ce que la réaction soit complète par CCM. ^b Ratios ont été déterminés par spectroscopie RMN ¹H. ^c Rendements des produits isolés purs (>20 : 1). ^d MgBr₂·OEt₂ (5.0  quiv.) a été précomplexé avec le substrat pendant 1h à -40 C avant l'ajout de l'hydrure. ^e Rendements combinés des deux diastéréoisomères.

Ces résultats étaient très encourageants mais il nous restait à trouver une voie alternative pour fabriquer les précurseurs radicalaires. Tout comme dans la série de la salinomycine avec les crotylsilanes (section 3.4.4.2), nous voulions vérifier la réactivité des acétals correspondants. Afin de synthétiser ces derniers, nous nous sommes demandés si nous pouvions effectuer deux réactions en un seul pot à partir de **3.121**, c'est-à-dire déprotéger l'alcool secondaire et cycliser pour obtenir la lactone **3.125** (Schéma 94). L'utilisation de l'acide *p*-toluènesulfonique (*p*TsOH) dans le benzène à reflux a permis d'obtenir la lactone désirée. La réaction est rapide et des temps de réaction plus longs conduisent à l'épimérisation du centre en C4. Par la suite, la formation du lactol est effectuée à l'aide de DIBAL-H   basse température. Dans le cas de l'acétal **3.126**, l'ajout d'un excès de Ac₂O et de pyridine a été très efficace et un seul isomère a été isolé. Pour l'acétal méthylique **3.127**, le lactol est isolé puis traité avec une quantité catalytique d'acide (PPTS) dans le méthanol. Encore une fois, un seul anomère est obtenu avec un rendement de 74 % pour les deux étapes. Malgré le fait que

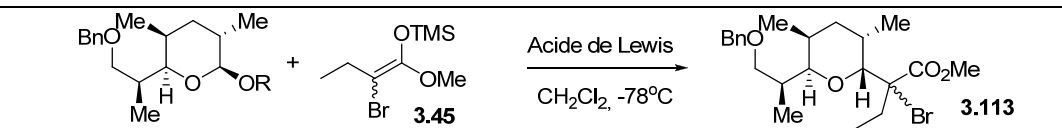
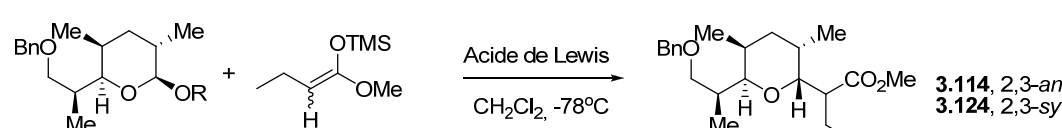
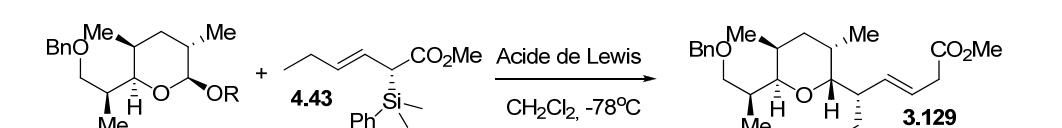
l'étape suivante nécessite de passer par un intermédiaire de type oxocarbenium, la stéréochimie du centre anomérique a été déterminée. Dans les deux situations, les constantes de couplage et les effets nOe indiquent la formation exclusive du produit β .

Schéma 94. Synthèse des glycosides **3.126** et **3.127**



Le Tableau 27 compile nos essais avec les différents glycosides et acides de Lewis. L'utilisation de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ et TiCl_4 ne nous ont pas permis d'obtenir les produits d'additions désirés (entrées 1 et 2). Le produit majoritairement isolé, dans ces cas-ci, a été l'éther d'énol correspondant **3.130** (voir Schéma 95). Nous avons également observé ce type de produit avec le substrat **3.99** et, dans ce cas-ci, le produit **3.130** a pu être isolé. Les conditions similaires avec l'acétal **3.127** ont encore une fois été infructueuses (entrées 3 et 4).

Tableau 27. Optimisation de la réaction d'addition sur les glycosides **3.126** et **3.127**

Entrée ^a	Substrat	R	Acide de Lewis	Ratio ^b 3,7- <i>trans</i> / 3,7- <i>cis</i>	Rend. ^c
					
1	3.126	Me	BF ₃ ·OEt ₂	n.d.	n.d.
2	3.126	Me	TiCl ₄	n.d.	n.d.
3	3.127	Ac	BF ₃ ·OEt ₂	n.d.	n.d.
4	3.127	Ac	TiCl ₄	n.d.	n.d.
5	3.127	Ac	SnCl ₄	>20 / 1	81 %
6	3.127	Ac	SnBr ₄	>20 / 1	72 %
					
7	3.127	Ac	SnCl ₄	>20 / 1 ^d	84 %
					
8	3.127	Ac	SnCl ₄	n.d.	n.d.

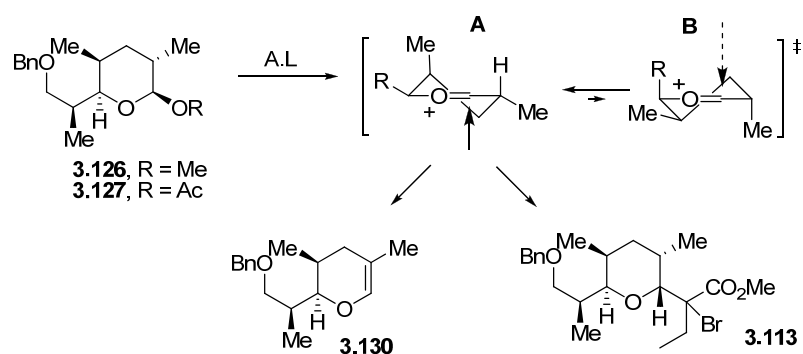
^a Le substrat a été traité avec l'acide de Lewis (1.1 équiv.) dans le CH₂Cl₂ à -78°C suivie de l'addition du nucléophile. ^b Ratios ont été déterminés par spectroscopie RMN ¹H. ^c Rendements des produits isolés. ^d Ratio 2,3-*anti* (**3.114**)/2,3-*syn* (**3.124**) = 1 : 1.

Par contre, les acides de Lewis d'étain ont mené aux produits désirés avec de très bons rendements (entrées 5 et 6). Les conditions optimisées avec le tétrachlorure d'étain (SnCl₄) ont donné les précurseurs radicalaires **3.113** avec 81 % de rendement. L'entrée 7 démontre que l'utilisation de l'éther d'énol silylé **3.128** ne portant pas de bromure mène également aux produits 3,7-*anti*. Par cette réaction, il s'agissait de vérifier si la réaction pouvait mener directement au produit 2,3-*anti*-3,7-*anti* **3.114**. Aucune sélectivité n'a été notée au niveau du C2 (mélange équimolaire de **3.114** et **3.124**),

justifiant ainsi la séquence réactionnelle utilisant un intermédiaire radicalaire. Finalement, nous voulions également vérifier si le crotylsilane chiral **3.106** pouvait être utilisé. Malgré quelques tentatives, il n'a pas été possible d'obtenir le produit d'addition désiré (entrée 8).

Le Schéma 95 illustre le chemin réactionnel pour obtenir les produits d'addition 3,7-*anti* **3.113**. Premièrement, l'ajout de l'acide de Lewis devrait mener à la formation de l'oxonium. Les deux conformères possibles sont illustrés et celui correspondant au modèle **A** devrait être favorisé, plaçant la chaîne encombrée R et le méthyle en C4 de manière pseudo-équatoriale. Comme la réaction a été effectuée en conditions cinétiques, les états de transition impliquant des intermédiaires bateau-croisés suite à l'addition du nucléophile (plus haut en énergie) n'ont pas été considérés. Donc, l'approche du nucléophile doit provenir par la face du dessous dans ce cas-ci. Cette approche doit se faire du même côté que le méthyle, augmentant ainsi les interactions défavorables pour l'attaque de l'éther d'énol silylé **3.44**, ce qui augmente les chances d'avoir des réactions secondaires telles que la formation du glycal **3.130**.

Schéma 95. Conformations possibles lors de l'addition sur l'oxonium dérivé de **3.126** et **3.127**

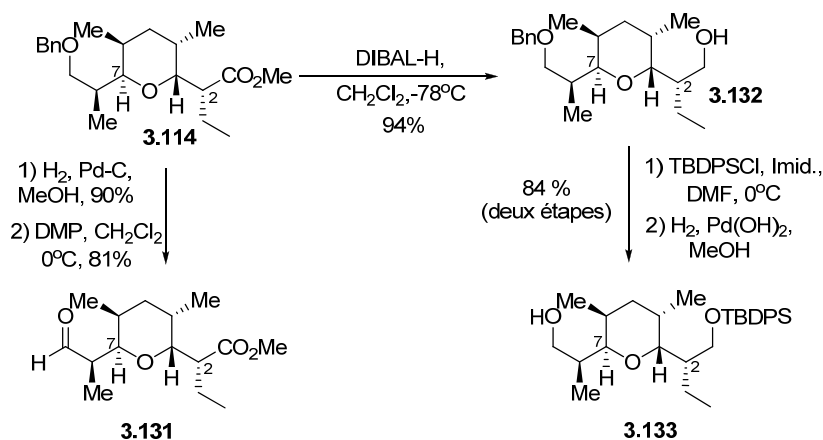


Le chemin réactionnel via un intermédiaire oxocarbénium est probablement celui impliqué mais un déplacement de type $\text{S}_{\text{N}}2$ sur le centre anomérique du substrat peut également être possible.¹⁸³ Comme le substituant anomérique du substrat est en position

β , cette réaction de substitution mènerait également aux produits 3,7-*anti* **3.113**. Lors de l'utilisation du TiCl_4 (entrée 4), le mélange de produits est complexe mais nous avons pu identifier la présence de produits 3,7-*syn*. La formation de ces produits peut provenir d'un déplacement initial d'un chlorure de l'acide de Lewis sur le centre anomérique. Un second déplacement $\text{S}_{\text{N}}2$ mènerait à la formation des produits 3,7-*syn*.

Afin de confirmer la stéréochimie relative sur la structure, nous avons transformé le produit **3.114** vers l'aldéhyde **3.131** (Schéma 96). Suite à une séquence de déprotection de l'éther benzylique en présence de palladium et d'une atmosphère positive d'hydrogène, l'alcool primaire a été isolé. L'oxydation de cette fonctionnalité à l'aide du périodine de Dess-Martin⁶² a mené à l'aldéhyde **3.131**. Ce dernier a été comparé avec le produit rapporté par le groupe de Kishi.¹⁸⁴ Dans cette référence, les données RMN sont peu nombreuses et peu précises, probablement dû à l'utilisation d'un appareil de RMN à 60 MHz. La comparaison est tout de même très similaire et l'indice de rotation quasi-identique, augmentant ainsi notre degré de confiance envers la stéréochimie proposée.

Schéma 96. Synthèse de la preuve de structure **3.131** et de l'alcool **3.133**

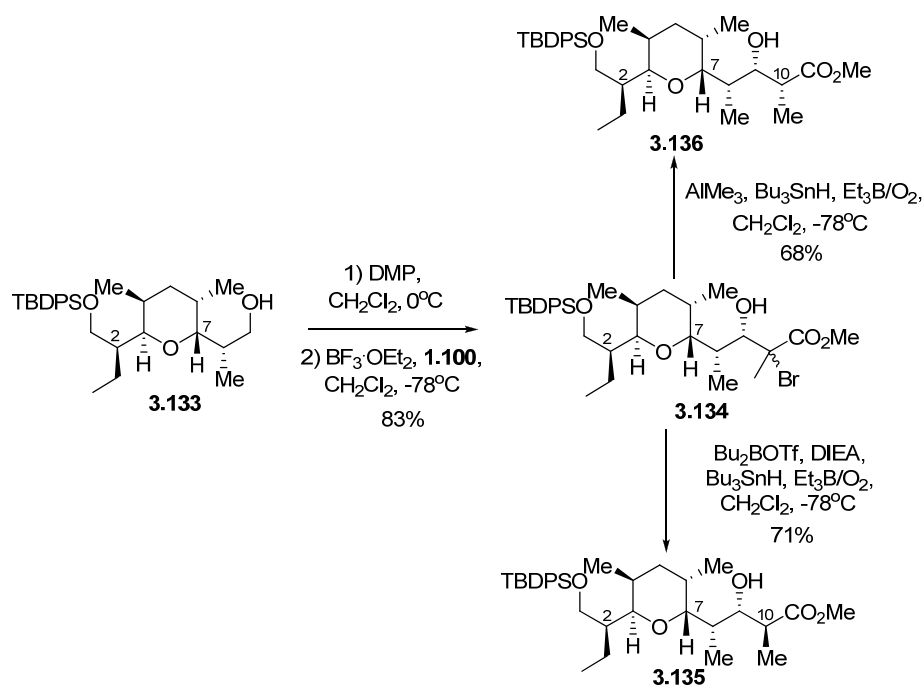


Afin de poursuivre notre synthèse, l'ester **3.114** a été réduit à l'aide d'un excès de DIBAL-H pour donner l'alcool primaire **3.132**. Cette fonctionnalité a été par la suite protégée avec un groupement silylé encombré. Finalement, le clivage du benzyle à l'aide du catalyseur de Pearlman¹⁸⁵ a conduit à l'alcool primaire **3.133**.

3.5.3 Synthèse du fragment C1-C12 de la narasine

Avec l'alcool **3.133** en main, il nous restait à tester le potentiel itératif de la séquence d'aldolisation et de réduction radicalaire sur l'aldéhyde cyclique correspondant (Schéma 97).

Schéma 97. Synthèse du fragment C1-C11 de la narasine

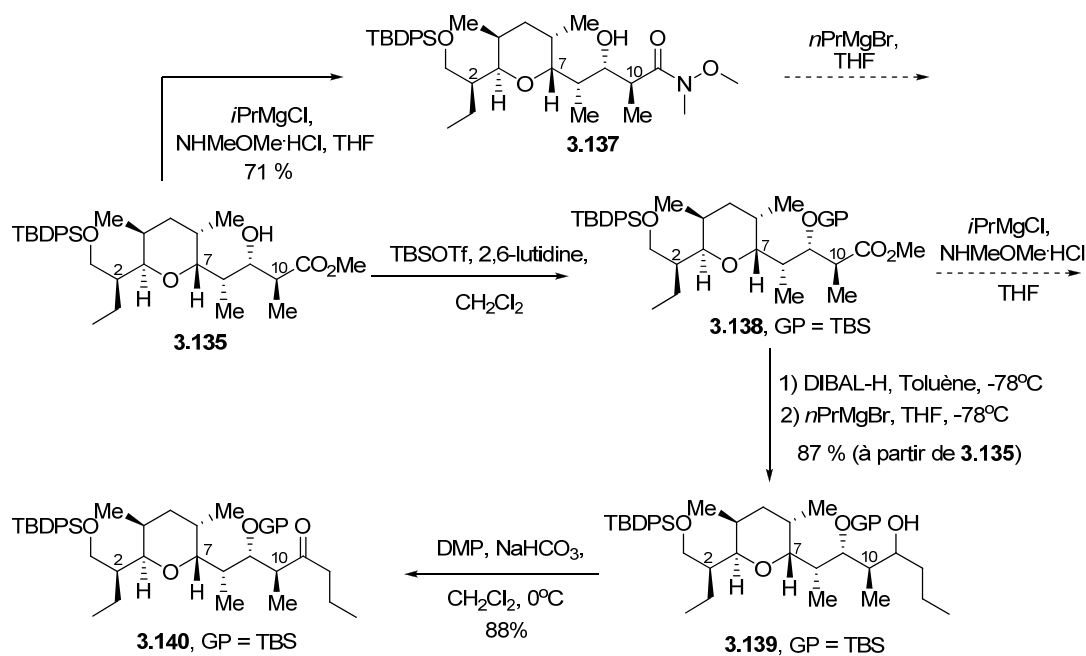


L'oxydation suivie de la réaction de Mukaiyama avec l'éther d'énol silylé **1.100** en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a mené à la formation des isomères bromés de stéréochimie relative 8,9-*syn* de manière efficace. La réduction radicalaire subséquente des adduits **3.134** sous contrôle de *stéréosélection acyclique* (Bu_2BOTf , DIEA, Bu_3SnH) a été

efficace avec la formation d'un seul isomère, soit l'ester **3.135**. Nous avons également effectué la réduction radicalaire sous contrôle de *l'effet endocyclique* afin d'obtenir le produit 9,10-*syn* **3.136**. L'obtention sélective de ce produit nous permet de confirmer les stéréochimies relatives décrites.

La séquence envisagée pour l'élongation de la chaîne polypropionate nécessite la formation d'un amide de Weinreb (Schéma 98). Initialement, l'alcool a été protégé avec un groupement silylé (TBS) et l'ester protégé **3.138** a été traité dans les conditions développées par l'équipe de Merck pour préparer les amides de Weinreb.¹⁸⁶ Malheureusement, la faible réactivité de la molécule **3.138** vis-à-vis ces conditions nous a forcé à changer notre approche. Nous avons essayé de former l'amide de Weinreb **3.137** sans protéger la fonctionnalité alcool (section du haut). La réaction a relativement bien fonctionné mais la réaction d'alkylation subséquente n'a pas mené au produit désiré. Le produit de départ a été récupéré avec quelques sous-produits non-identifiés.

Schéma 98. Synthèse du fragment C1-C12 de la narasine

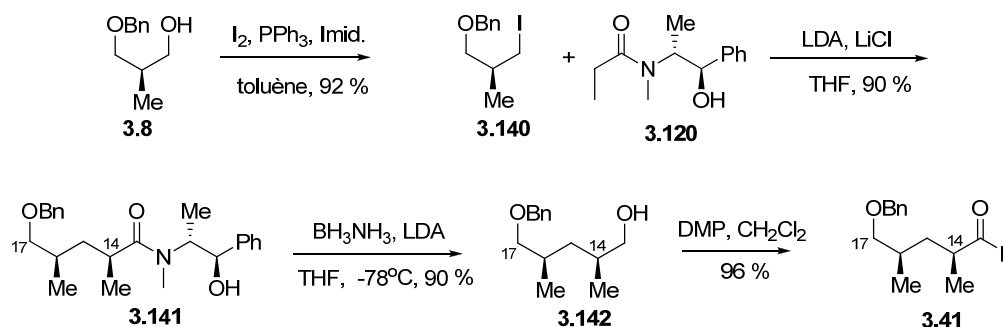


Finalement, nous avons décidé de prendre un chemin différent en évitant l'amide de Weinreb. L'ester **3.138** a été réduit sélectivement à l'aldéhyde, la présence du groupement silylé sur l'alcool en position β permettant d'éviter la réduction à l'alcool. L'aldéhyde a été ensuite utilisé sans purification et l'ajout du réactif de Grignard a permis de générer l'alcool **3.139**. Un seul diastéréoisomère a été isolé ($>20 : 1$) suite à cette réaction. La stéréochimie n'a pas été déterminée car la réaction suivante implique l'oxydation de l'alcool afin d'obtenir la cétone **3.116**.

3.5.4 Synthèse du fragment C1-C17 de la narasine

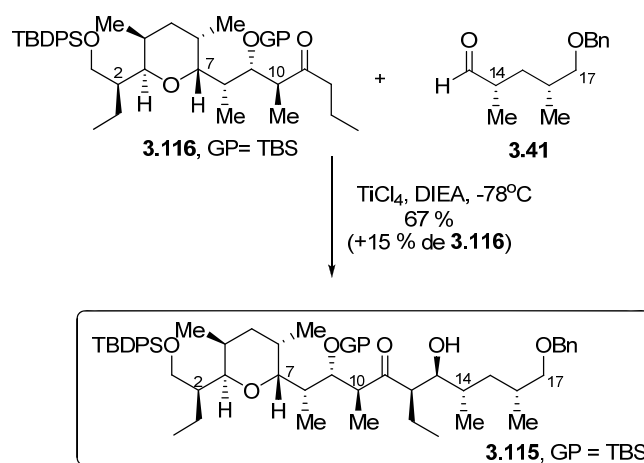
Le Schéma 99 présente la synthèse du fragment C13-C17 qui débute avec l'alcool **3.8** obtenu à partir de l'ester de Roche en deux étapes. Le traitement avec l'iode, la triphénylphosphine et l'imidazole a conduit à l'iodure **3.140** prêt pour l'installation du second groupement méthyle.¹⁸⁷ L'alkylation de l'énolate dérivé de la (+)-pseudoéphedrine propionamide **3.120** avec l'iodure a mené à l'amide C14-C16 alkylé **3.141** de stéréochimie relative *syn*.¹⁸⁰ Par la suite, la réduction de l'amide suite à la formation *in situ* de l'amidotrihydroborate de lithium (LAB) a donné l'alcool avec un rendement de 90 %. L'efficacité de cette méthodologie nous a permis d'obtenir le produit **3.142** comme un seul isomère.¹⁸⁸ L'oxydation classique avec le périodine de Dess-Martin⁶² a mené à la formation de l'aldéhyde **3.41** désiré pour la prochaine réaction de couplage.

Schéma 99. Synthèse du fragment C13-17 de la narasine



En dernier lieu, il restait à vérifier l'efficacité de la réaction de couplage par une aldolisation entre la cétone **3.116** et l'aldéhyde **3.41** (Schéma 100). La formation de l'énolate de titane a été effectuée dans les conditions développée par Evans¹⁶¹ et l'addition sur l'aldéhyde nous a permis d'isoler un seul diastéréoisomère avec un rendement de 67 %. La cétone **3.116** n'ayant pas réagi a été récupérée suite à la purification par chromatographie sur silice.

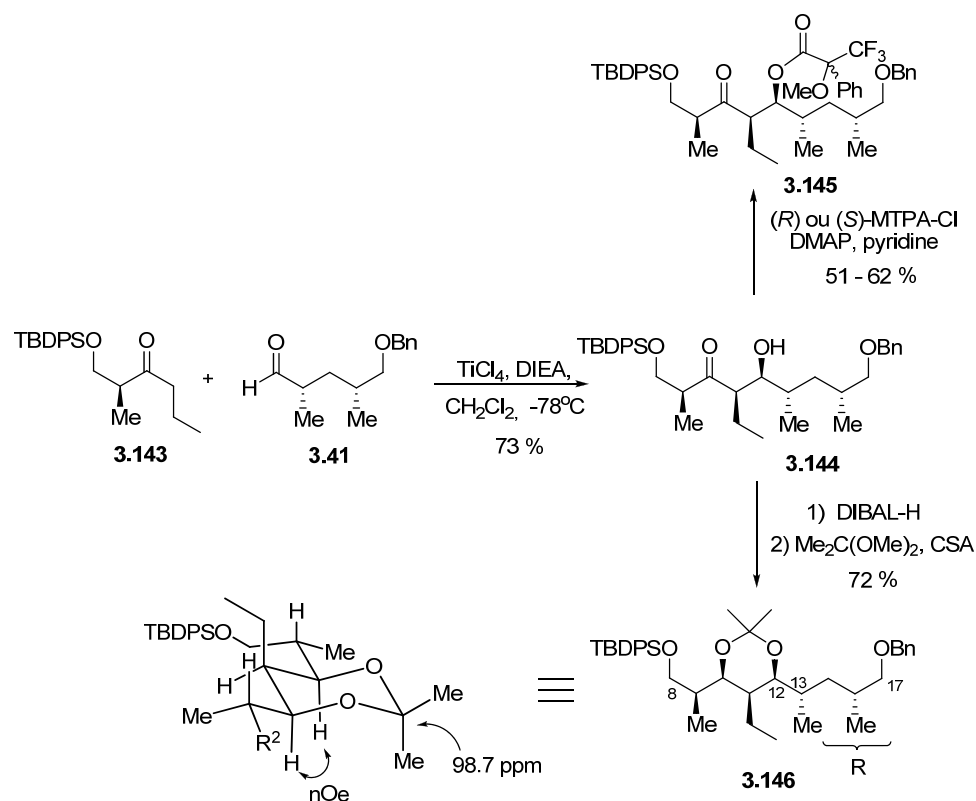
Schéma 100. Couplage à l'aide d'une aldolisation en présence de TiCl_4



Le couplage illustré au Schéma 100 a mené à un seul isomère et il nous restait à prouver la stéréochimie absolue des centres nouvellement formés en C12 et C13 de la molécule **3.115**. Tout d'abord, nous avons tenté de synthétiser les deux diastéréoisomères suite à la formation de l'ester α -methoxy- α -trifluorométhylphénylacétate (MTPA) correspondant sur l'alcool en C12.¹⁸⁹ À ce jour, cette méthode d'analyse développée par Mosher pour la détermination de la stéréochimie d'alcools secondaires de complexité considérable reste très utilisée.¹⁹⁰ Malheureusement, la formation des esters de Mosher dérivés de **3.115** n'ont pas été obtenus avec des puretés satisfaisantes et l'analyse RMN des spectres n'est pas concluante afin de confirmer la stéréochimie de C12.

Toutefois, cette stéréochimie relative pour C12, C13 et C14 pourrait être assignée par analogie avec un composé modèle, tel que **3.144**. Afin d'arriver à ce dernier, la cétone **3.143** a été élaboré rapidement à partir de l'ester protégé **1.26** avec une séquence de réaction de Weinreb suivie d'une réaction de Grignard. Ainsi, le couplage entre **3.143** et l'aldéhyde **3.41** a été effectué. Tout comme précédemment, un seul produit **3.144** a été obtenu avec un rendement de 73 %.

Schéma 101. Preuve de structure à l'aide du modèle **3.144**



En premier lieu, nous avons testé la méthodologie de Mosher afin de synthétiser les deux diastéréoisomères correspondants **3.145** à l'aide du chlorure d'acide (MTPA-Cl). La stéréochimie décrite pour l'alcool secondaire dans la molécule **3.144** correspond bel et bien à celle désirée. Les détails de l'étude sont présentés à l'annexe 3.

Deuxièmement, une preuve de structure par la formation de l'acétonide a également apporté beaucoup d'informations sur la relation stéréochimique *syn* entre C12 et C13. Ainsi, la réduction de la cétone **3.144** à l'aide de DIBAL-H a mené à la formation du diol C11-C13 *syn*. Ce dernier a été transformé en acétonide lorsque traité avec 2,2-diméthoxypropane et une source d'acide (CSA) pour donner l'acétonide désiré **3.146**.

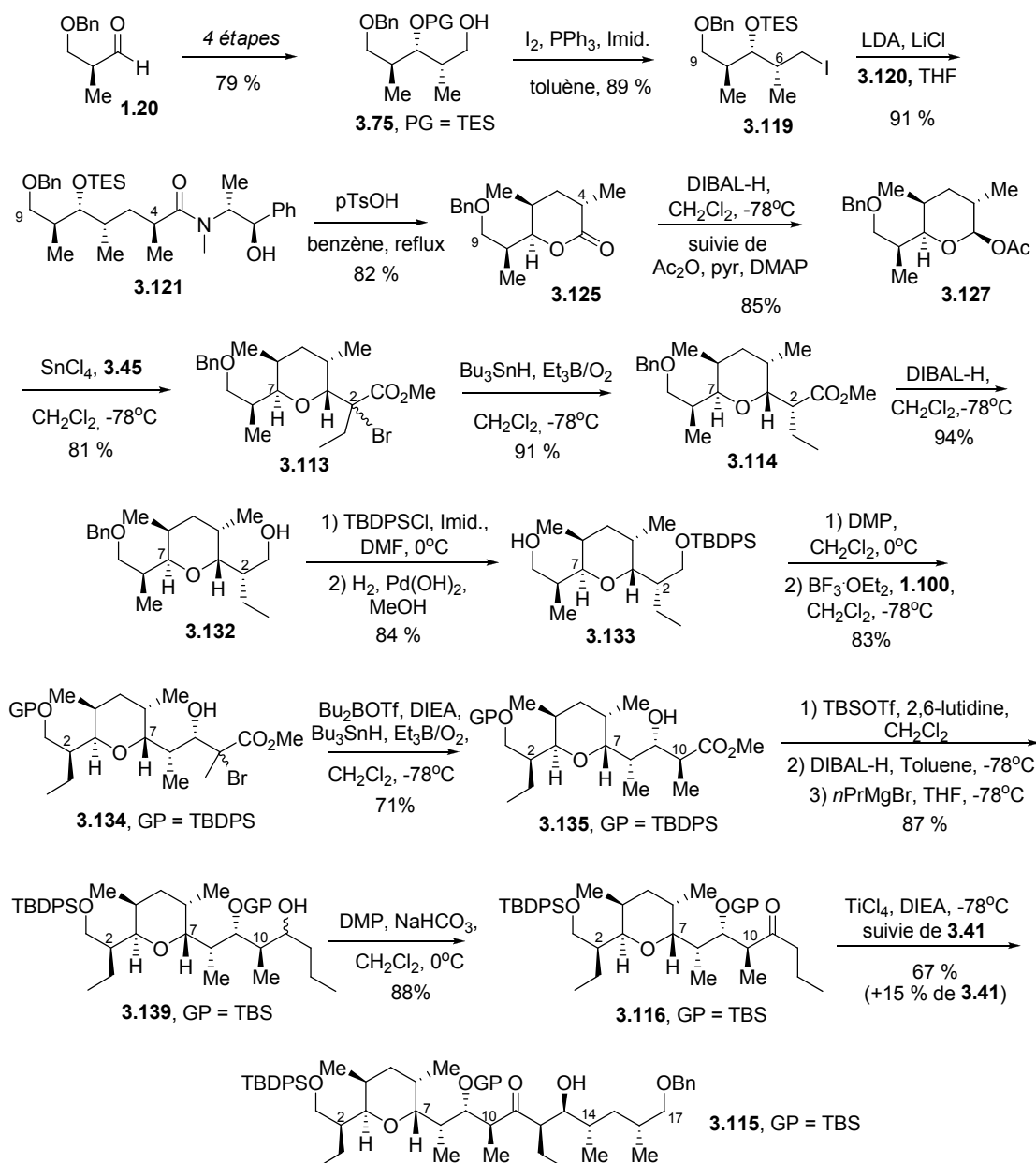
Plusieurs informations découlent d'une étude rigoureuse par spectroscopie RMN (^1H , ^{13}C , COSY et NOESY-2D) de la molécule cyclique **3.146**. Premièrement, tel que définit dans l'étude exhaustive de Rychnovsky, le déplacement chimique du carbone de l'acétonide inférieur à 100 ppm (98.7 ppm) indique une relation C11-C13 *syn*.¹⁹¹ Ceci est également supporté par les deux déplacements distincts (26.7 et 19.3 ppm) des carbones primaires dans le cycle de l'acétonide. Le groupe d'Evans a également porté une attention particulière aux informations découlant de la formation d'un acétonide dérivé de 1,3-diols.¹⁹² Selon une compilation de données basée sur plus d'une centaine de composés, il a défini une règle empirique qui permet d'établir la relation stéréochimique entre C12 et C13. Ainsi, le déplacement du carbone de l'acétal se situe entre 98.0 et 99.0 ppm dans le cas des acétonides *syn* dérivé d'un adduit de l'aldolisation *syn* tandis que celui des acétonides *syn* dérivé d'un adduit de l'aldolisation *anti* se situe entre 97.0 ppm et 98.0 ppm. Donc, le déplacement de 98.7 ppm dans le cas de **3.146** est en accord avec la stéréochimie *syn* décrite.

Finalement, les études (Mosher et acétonide) sur le modèle **3.144** combinées à celles d'Evans (voir Schéma 68) nous permettent de croire que la stéréochimie relative des centre C12, C13 et C14 est bel et bien celle désirée. Il est évident que la confirmation de toutes les stéréochimies d'une molécule aussi complexe ne sera possible que par la synthèse complète de la narasine.

3.5.5 Sommaire et conclusions

En résumé, nous avons atteint pleinement nos objectifs initialement décrits. En effet, nous avons réussi à synthétiser le fragment C1-C17 de la narasine en 19 étapes à partir de l'aldéhyde **1.20** avec un rendement global de l'ordre de 7 % (Schéma 102).

Schéma 102. Synthèse récapitulative du fragment C1-C17 de la narasine



Cette synthèse a été accomplie en utilisant de manière stéréosélective les différentes stratégies impliquant des radicaux développées au laboratoire (*effet endocyclique*, *effet exocyclique* et *stéréosélection acyclique*). Tel que prévu, la présence du méthyle en C4 sur le cycle tétrahydropyrane a eu un impact direct sur le contrôle lors du transfert d'hydrogène, une sélectivité 2,3-*anti* étant observée.

Finalement, il est important de souligner que les relations stéréochimiques dans le fragment C1-C17 de la narasine **3.115** ont été assignées de manière rigoureuse et avec certitude en se basant sur des corrélations chimiques et sur des comparaisons avec des molécules rapportées au préalable.

3.6 Conclusions

Tout au long de ce chapitre, nous avons démontré l'importance de la chimie radicalaire dans le contexte de la synthèse de molécules acycliques ayant plusieurs centres stéréogènes contigus. Les succès obtenus confirment le potentiel des intermédiaires radicalaires pour construire stéréosélectivement la salinomycine et la narasine. De plus, le couplage entre les fragments C1-C12 et C13-C17 justifie la stratégie choisie par rapport à celles utilisées précédemment auxquelles une aldolisation *anti* peu efficace entre C9-C10 était nécessaire (Tableau 18).

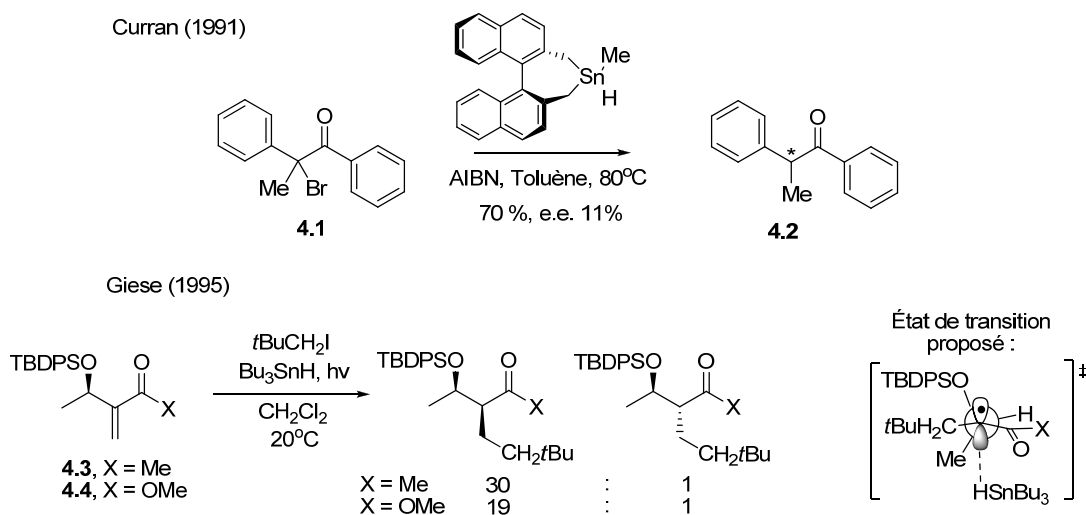
Chapitre 4.

Réductions radicalaires d' α -bromo- β -alkoxycétones

4.1 Introduction

Les exemples de transferts d'hydrogène via un intermédiaire radicalaire adjacent à une fonction cétone sont peu nombreux dans la littérature. Deux exemples intéressants sont rapportés au Schéma 103. Premièrement, le groupe de Curran a utilisé un réactif d'hydrure d'étain chiral pour effectuer la réduction radicalaire du substrat **4.1**.¹⁹³ Les énantiosélectivités se sont avérées très faibles mais le rendement pour **4.2** est tout de même satisfaisant.

Schéma 103. Exemples impliquant un intermédiaire radicalaire en α d'une fonction cétone

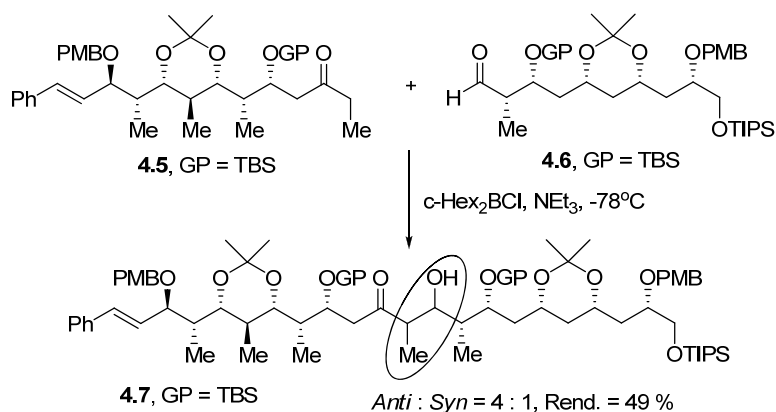


Quelques années plus tard, Giese a étudié le comportement de cétones et d'esters α,β -insaturés **4.3** et **4.4** lors de réductions radicalaires.¹⁹⁴ L'état de transition proposé au Schéma 103 expliquerait l'excellente diastéréosélectivité observée dans les deux cas.

Ce modèle s'appuie principalement sur la minimisation de l'effet allylique-1,3 de la forme délocalisée en plaçant l'hydrogène aligné avec le radical énoïl. L'encombrement stérique imposé par le TBDPS force l'attaque par le dessous pour mener au produit 2,3-*syn*.

Nous croyons que les intermédiaires radicalaires adjacents à une fonctionnalité cétoxe méritent davantage d'attention car ils pourraient s'avérer très utiles en apportant une solution à divers problèmes rencontrés en synthèse organique lors de couplages impliquant des molécules chirales et complexes. Un premier exemple de cette difficulté a été discuté à la section 3.2.1 dans le cas de la salinomycine et de la narasine. Le Schéma 104 illustre un second exemple où une faible sélectivité a été observée dans une étape-clé lors de l'approche pour la synthèse de l'aflastatine A.¹⁹² Il est courant de voir des couplages de fragments complexes échoués, particulièrement pour des aldolisations menant à des produits *anti*. La difficulté à synthétiser efficacement l'énolate de géométrie-(*E*) explique cette tendance.

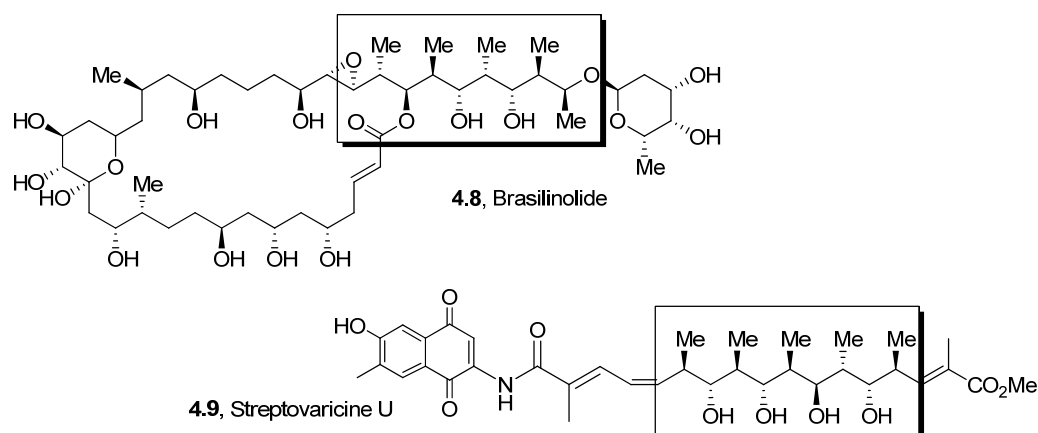
Schéma 104. Exemple de couplage menant à une faible sélectivité *anti*



Une stratégie impliquant des α -bromocétone nous permettrait également d'obtenir des motifs polypropionates de façon convergente par comparaison avec l'approche linéaire au chapitre 2. Ceci aurait l'avantage d'obtenir des molécules ayant plusieurs unités propionates (stéroheptade,...). La Figure 9 illustre deux molécules

récemment isolées possédant chacune une unité polypropionate complexe avec plusieurs centres stéréogènes contigus. La brasilinolide¹⁹⁵ est présentement à l'étude pour une synthèse totale par le groupe de Paterson tandis que la synthèse de streptovaricine A¹⁹⁶ a été récemment complétée.

Figure 9. Molécules récemment isolées possédant une unité stéréoheptade



4.2 Objectifs

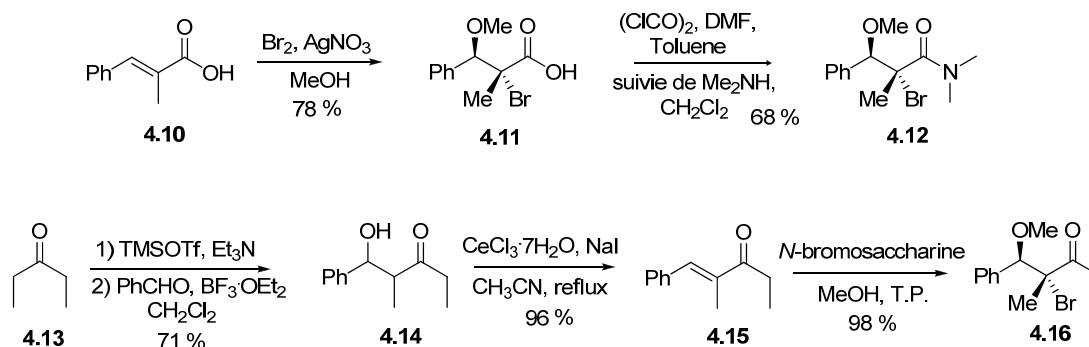
Initialement, nous avons souhaité comprendre le comportement des α -bromocétones simples en le comparant avec celui des α -bromoesters et α -bromoamides. Les prochains sous-chapitres concernent des études effectuées avec différents substrats avant de s'attaquer à des molécules plus complexes.

4.2.1 Impact de la fonctionnalité carbonyle des β -méthoxyradicaux

Le Schéma 105 présente la synthèse des molécules nécessaires à notre étude. Premièrement, l' α -bromoamide **4.12** est préparée à partir de l'acide α -méthylcinnammique **4.10** commercialement disponible. Une réaction d'hydrobromination en présence d'un sel d'argent (AgNO₃) dans le méthanol a mené à l' α -bromo- β -méthoxyacide **4.11**.¹⁹⁷ Il est à noter que cette réaction est limitée au

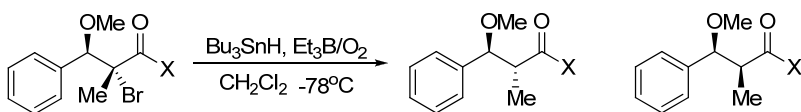
groupement phényle en position β , les groupements alkyles menant à des mélanges de régioisomères complexes. Par la suite, la fonction acide est transformée en amide via une séquence en deux étapes avec un bon rendement. La cétone, quant à elle, est obtenue à partir du pentan-3-one **4.13**. La formation de l'éther d'énol silylé est effectuée suivie de l'addition sur le benzaldéhyde. Le produit **4.14** est ensuite déshydraté dans des conditions efficaces et rapides en utilisant $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ et NaI .¹⁹⁸ Finalement, la cétone α,β -insaturée **4.15** est transformée en bromure **4.16** à l'aide de conditions douces, c'est-à-dire en présence de la *N*-bromosaccharine dans le méthanol.^{199,200}

Schéma 105. Synthèse des bromures **4.12** et **4.16**



Les réductions radicalaires ont ensuite été effectuées dans les conditions classiques de transfert d'hydrogène dans le dichlorométhane à basse température (Tableau 28). Les α -bromo- β -méthoxy carbonyles sont traités avec l'hydruide de tributylétain (Bu_3SnH) et la séquence radicalaire est initiée à l'aide de triéthylborane en présence d'air. La réaction avec l'ester **4.17** (entrée 1) avait auparavant été rapportée par le Dr. Jean Rancourt.²⁰¹ L'amide **4.12** a été réduite et un ratio inférieur de 13 : 1 a été noté (entrée 2). La cétone **4.16** a finalement été soumise aux mêmes conditions et une sélectivité d'environ 5 : 1 a été observée (entrée 3).

Tableau 28. Impact de la fonctionnalité adjacente au radical lors de réductions radicalaires

			
4.17, R = OMe 4.12, R = N(Me) ₂ 4.16, R = CH ₂ CH ₃		4.18, R = OMe 4.19, R = N(Me) ₂ 4.20, R = CH ₂ CH ₃	4.21, R = OMe 4.22, R = N(Me) ₂ 4.23, R = CH ₂ CH ₃
Entrée ^a	R	Ratio 2,3- <i>anti</i> / 2,3- <i>syn</i> ^b	Rendement ^c
1	OCH ₃	32 / 1	90 %
2	N(CH ₃) ₂	13 / 1	83 %
3	CH ₂ CH ₃	5 / 1	79 %

^a Les substrats (0.1 M) ont été traités avec Bu₃SnH (1.5 équiv.) dans CH₂Cl₂ à -78°C. L'addition d'air et de Et₃B (0.2 équiv.) toutes les 30 min. a été effectuée jusqu'à ce que la réaction soit complète par CCM. ^b Ratios ont été déterminés par spectroscopie RMN ¹H. ^c Rendements combinés des deux diastéréoisomères.

4.2.2 États de transition et spectroscopie RPE

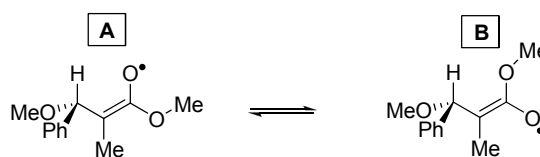
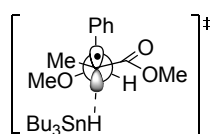
Cette variation des ratios selon la fonctionnalité adjacente au radical est expliquée à l'aide des états de transition du Schéma 106. L'état de transition **A** a été discuté en détail dans la section 2.3.1.1. Alors, comment expliquer la diminution de la sélectivité avec les amides et, plus particulièrement, avec les cétones?

La première hypothèse suggère que l'interaction dipôle-dipôle de la molécule est en cause. Le moment dipolaire d'une cétone par rapport à un ester peut être aligné différemment. Ainsi, ceci forcerait une rotation au niveau du lien C2-C3 pour placer le groupement méthoxy le plus loin du moment dipolaire de la fonctionnalité carbonyle. Par conséquent, l'alignement du lien C3-C4 serait moins efficace et l'approche du réactif par la face supérieure serait plus accessible. Il est difficile de quantifier cette hypothèse mais il est possible d'influencer l'importance du dipôle intramoléculaire des

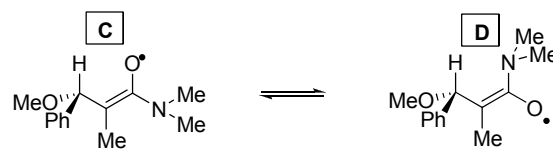
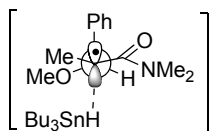
substrats en modifiant la nature du solvant. Nous avons remarqué que les réductions radicalaires effectuées dans le CH_2Cl_2 , le toluène et le THF ont toutes menées à des sélectivités très similaires, suggérant que l'impact du moment polaire ne serait pas la cause.

Schéma 106. États de transition proposés menant au produit 2,3-*anti* et les formes énols radicals de diverses fonctionnalités

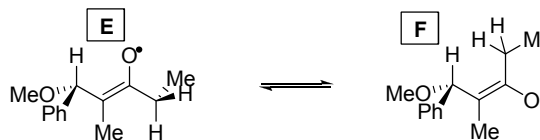
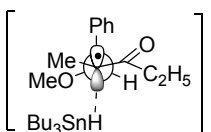
a) Modèle pour l'ester **4.17** (32 : 1)



b) Modèle pour l'amide **4.12** (13 : 1)



c) Modèle pour la cétone **4.16** (5 : 1)



La seconde hypothèse repose sur des interactions stériques impliquant un des facteurs de stabilisation de la conformation, soit l'effet allylique-1,3. Les formes du radical délocalisé sont illustrées dans la partie droite du Schéma 106. Dans le cas de l'ester, les formes **A** et **B** ont relativement la même énergie. Par contre, la situation change dans le cas de l'amide et de la cétone. Dans le cas de **C** et **D**, on change le substituant OMe par un groupement stériquement plus gros,²⁰² c'est-à-dire NMe₂. Ces derniers doivent donc être plus hauts en énergie par rapport à **A** et **B**. La situation avec la cétone va dans le même sens, **E** et **F** doivent être encore plus hauts en énergie.

Il est difficile d'établir la forme prédominante car plusieurs interactions stériques doivent être minimisées. En portant une attention particulière à l'interaction allylique-1,2, notre hypothèse de travail suggère que la minimisation de cette dernière serait réalisée en plaçant le plus petit subsituant *syn* au méthyle (isomère-*Z*).²⁰³ Les états de transition impliqueraient alors les radicaux **D** et **F**. Par conséquent, la minimisation de l'effet allylique-1,3, plus important en **D** et **F** que pour **A/B**, devrait potentiellement positionner l'hydrogène en C3 plus près du plan du radical délocalisé dans le cas de la cétone (angle inférieur à 30°) que dans le cas de l'ester (angle à environ 34°).²⁰⁴ Ainsi, ce changement d'angle diminuerait la discrimination faciale et un ratio plus faible serait noté.

Il est évidemment difficile de démontrer expérimentalement une différence dans l'angle du lien C-H en position C3 par rapport au plan de l'ester à l'état de transition. Tout de même, les radicaux sont reconnus comme des espèces très réactives réagissant selon des états de transition dits précoces.¹²⁹ Ainsi, les changements conformationnels de l'état fondamental du radical devraient se refléter à l'état de transition. Donc, afin de mieux comprendre le comportement de cette réaction, nous avons effectué une étude conformationnelle utilisant la spectroscopie par résonance paramagnétique électronique (RPE) à basse température.²⁰⁵ Cette dernière permet d'obtenir des informations concernant la nature des espèces magnétiques présentes, ainsi que des informations sur leurs concentrations et les interactions magnétiques entre elles. De façon générale, son principe est analogue à celui de la résonance magnétique nucléaire (RMN), à la différence près qu'en RPE, ce sont les spins des électrons qui sont excités plutôt que les spins des noyaux atomiques.

En chimie organique, principalement avec des espèces radicalaires, la RPE est utilisée pour donner de l'information sur la géométrie du radical ainsi que sur l'orbitale de l'électron non-pairé.²⁰⁶ La théorie simplifiée concernant la RPE implique que chaque électron possède un moment magnétique ainsi qu'un nombre quantique de spin ($S = 1/2$). Donc, en présence d'un champ magnétique externe, le moment magnétique de l'électron s'aligne parallèlement ou anti-parallèlement au champ. Cet alignement a

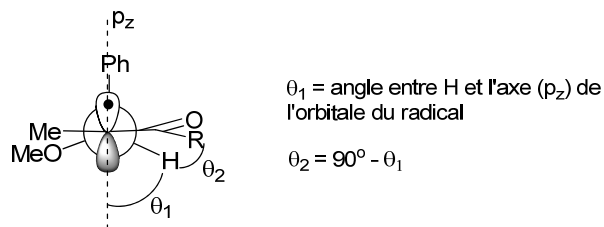
une énergie spécifique et c'est principalement la différence d'énergie entre les deux états qui est étudiée en RPE. Un électron non-pairé, tel un radical, peut se promener entre deux états en émettant ou en absorbant une radiation électromagnétique ($\varepsilon = h\nu$) lorsque la condition de résonance est respectée ($\varepsilon = \Delta E$).

Comme la source d'un spectre RPE provient du changement de l'état du spin de l'électron, on devrait penser qu'un spectre consiste alors d'une seule ligne (ou un seul signal). Par contre, ceci n'est pas le cas car les interactions de l'électron non-pairé par son moment magnétique avec les spins des noyaux voisins permettent de nouveaux états d'énergie, résultant en un spectre de plusieurs lignes. La distance entre les lignes d'un signal du spectre correspond au degré d'interaction entre l'électron non-pairé et le noyau perturbant et est directement proportionnelle à la constante de couplage.

Des études récentes de RPE, effectuées par le Dr. Irina Denissova au laboratoire, en collaboration avec le groupe du professeur Scaiano de l'Université d'Ottawa, ont permis d'obtenir beaucoup d'informations concernant l'impact de l'ajout de l'acide de Lewis Me_2AlCl dans les réductions radicalaires.²⁰³ Les études RPE confirment que la conformation adoptée en présence de Me_2AlCl diffère de celle sans acide de Lewis. De plus, les informations suggèrent un alignement plus favorable à l'état de transition pour mener au produit 2,3-*anti* en présence de l'additif, supportant ainsi l'augmentation du ratio observé expérimentalement.

La Figure 10 illustre les informations recherchées concernant la conformation du radical. Dans cette situation, la RPE des espèces **4.16** et **4.17** devrait nous permettre d'obtenir de l'information supplémentaire sur la géométrie adoptée par les substituants sur le centre stéréogène en C3 par rapport à l'orbital de l'électron libre. Les constantes de couplage sont directement dépendantes de $|\cos^2 \theta_1|$, où θ_1 correspond à l'angle dièdre formé entre l'axe de l'orbitale de l'électron libre et le lien carbone-hydrogène.²⁰⁷ La diminution de la constante de couplage reflèterait ainsi une augmentation de l'angle θ_1 (ou autrement dit une diminution de θ_2).

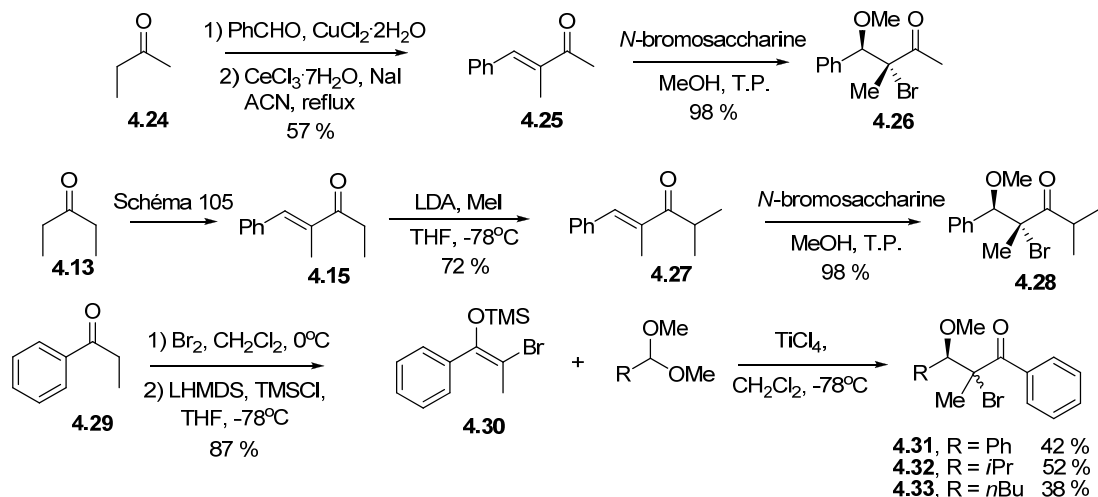
Figure 10. Conformation et angles du radical à l'état fondamental.



Les spectres correspondants à chacun des radicaux sont illustrés à l'annexe 4. La plus petite constante de couplage (J_1), correspondant à θ_1 , est de 7.7 Hz dans le cas du radical adjacent à l'ester. Cette même constante de couplage est plus faible dans le cas du radical adjacent à la cétone, soit de 6.6 Hz. L'angle θ_1 est donc plus grand dans cette situation et, par conséquent, supporte le fait que l'hydrogène en C3 est mieux aligné périplanairement avec le radical énoil. Ceci supporte l'hypothèse qu'afin de diminuer l'effet allylique-1,3, une rotation autour du lien C2-C3 dans le cas de la cétone est notée comparativement à l'ester.

4.2.3 Étude de différents β -methoxy- α -bromocétone dans les réductions radicalaires

D'autres substrats ont été préparés afin d'établir le potentiel du contrôle de l'issue stéréosélective de transfert d'hydrogène impliquant des radicaux adjacents à une cétone. Le Schéma 107 décrit la synthèse de nouveaux précurseurs radicalaires. La stratégie utilisant la *N*-bromosaccharine et la cétone α,β -insaturée correspondante s'est avérée encore une fois efficace pour la synthèse de **4.26** et **4.28**. Dans le cas des cétones aromatiques, un couplage de Mukaiyama entre le bromure **4.30** et divers acétals a conduit aux substrats **4.31**, **4.32** et **4.33**.

Schéma 107. Synthèse de α -bromo- β -méthoxycétones

Les essais de réduction radicalaire présentés dans le Tableau 29 confirment la tendance supportant que la grosseur du substituant du carbonyle a un effet sur la sélectivité (entrées 1 à 3). La méthylcétone **4.26** a donné un ratio légèrement supérieur à l'éthylcétone **4.16**. Dans le cas de l'isopropylcétone **4.28**, la réduction radicalaire a mené à une sélectivité plus faible. Lors du transfert d'hydrogène avec la phénylcétone **4.31**, un seul produit de réduction est observé dans le spectre RMN du brut (entrée 4). Par contre, une quantité importante de produit d'élimination est présente. Il est difficile de conclure sur ce résultat car il est fort possible qu'un des diastéréoisomères élimine au cours de la réaction. La grande stabilité due à la conjugaison du système α,β -insaturé de la molécule pourrait expliquer ce comportement.

Les entrées 5 et 6 indiquent que les phénylcétones **4.32** et **4.33** n'ont pas fonctionné efficacement lorsque soumises aux conditions de réductions radicalaires. Un mélange complexe de produits a été obtenu. De plus, nous avons tenté d'utiliser différents acides de Lewis ($\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, Me_2AlCl , Bu_2BOTf ,...) et les résultats n'ont malheureusement pas été plus concluants. Plusieurs produits sont observés et il est connu dans la littérature que les cétones peuvent être réduites en alcools secondaires en présence d'acide de Lewis et d'hydrure d'étain.²⁰⁸

Tableau 29. Étude de différents substrats α -bromo- β -méthoxycétones lors de réductions radicalaires

Entrée ^a	Substrat	R ¹	R ²	Ratio 2,3- <i>anti</i> / 2,3- <i>syn</i> ^b	Rendement ^c
1	4.26	Ph	Me	5.2 / 1.0	84 %
2	4.16	Ph	Et	5.0 / 1.0	83 %
3	4.28	Ph	<i>i</i> Pr	3.1 / 1.0	79 %
4	4.31	Ph	Ph	>20 / 1.0	53 %
5	4.32	<i>n</i> C ₄ H ₉	Ph	n.d.	n.d.
6	4.33	<i>i</i> Pr	Ph	n.d.	n.d.

^a Les substrats (0.1 M) ont été traités avec Bu₃SnH (1.5 équiv.) dans le CH₂Cl₂ à -78°C. L'addition d'air et de Et₃B (0.2 équiv.) toutes les 30 min. a été effectuée jusqu'à ce que la réaction soit complète par CCM. ^b Ratios ont été déterminés par spectroscopie RMN ¹H. ^c Rendements combinés des deux diastéréoisomères.

4.2.4 Impact de différents agents réducteurs sur le transfert d'hydrogène de α -bromo- β -méthoxycétone

Le Tableau 30 illustre les résultats obtenus lors de l'étude de différents agents réducteurs sur l' α -bromo- β -méthoxycétone **4.26**. Nous avons utilisé le tributylétain deutéré afin de s'assurer que l'hydrogène provenait bel et bien de l'agent réducteur et qu'un transfert d'hydrogène intramoléculaire n'était pas impliqué (entrée 2). Comme le ratio et le rendement sont pratiquement identiques avec l'entrée 1, ce résultat confirme que l'addition de l'hydrogène vient bien du réactif d'étain. L'hydrure de triphénylétain a ensuite été utilisé et un ratio synthétiquement utile a été obtenu, soit de plus de 13 : 1. L'hydrure de tris-triméthylsilylsilane (TTMSS) a été testé afin d'apporter une alternative plus « verte » à l'utilisation d'étain.²⁰⁹ Malheureusement, la réaction a mené à un mélange complexe de produits non-identifiés (entrée 4).

Tableau 30. Impact de l'agent réducteur sur la diastéréosélectivité lors de la réduction radicalaire de l' α -bromocétone **4.26**

Entrée ^a	Agent réducteur	Ratio 2,3- <i>anti</i> / 2,3- <i>syn</i> ^b	Rendement ^c
1	Bu ₃ SnH	5.2 / 1.0	79 %
2	Bu ₃ SnD	5.1 / 1.0	76 %
3	Ph ₃ SnH	13.8 / 1.0	72 %
4	TTMSS	n.d.	n.d.

^a Le substrat **4.26** (0.1 M) a été traité avec l'agent réducteur (1.5 équiv.) dans le CH₂Cl₂ à -78°C. L'addition d'air et de Et₃B (0.2 équiv.) toutes les 30 min. a été effectuée jusqu'à ce que la réaction soit complète par CCM. ^b Ratios ont été déterminés par spectroscopie RMN ¹H. ^c Rendements combinés des deux diastéréoisomères.

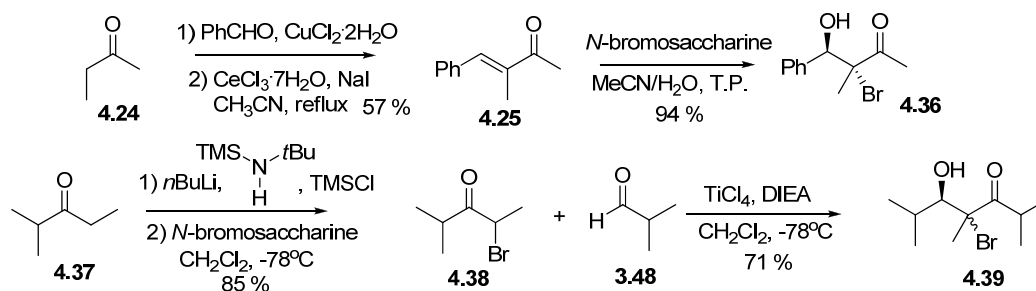
4.2.5 Étude de différents β -hydroxy- α -bromocétones dans les réductions radicalaires

Nous voulions voir également comment les β -hydroxy- α -bromocétones se comporteraient lors de réactions radicalaires, principalement en présence d'un acide de Lewis. La fonctionnalité hydroxy comporte un avantage sur l'alkoxy dans les réductions radicalaires en présence de métaux : elle peut permettre la formation d'un lien covalent avec le métal de l'acide de Lewis et il serait possible ainsi de mieux diriger leur réactivité dans les transferts d'hydrogène.

La synthèse de la β -hydroxy- α -bromo-méthylcétone **4.36** a été effectuée en traitant la cétone α,β -insaturée avec la *N*-bromosaccharine dans un mélange acétonitrile et eau (Schéma 108). Le substrat **4.39** a également été préparé, ce dernier ressemblant davantage à un motif polypropionate. Le traitement de la 2-méthylpentan-3-one **4.37**

avec la base $\text{TMSN}(\text{Li})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ et le TMSCl mène à la déprotonation sélective à la position la moins encombrée et a donné l'énol silylé correspondant.²¹⁰ Ce dernier a été utilisé sans purification et l'ajout d'une source de brome électrophile (*N*-bromosaccharine) a donné l' α -bromocétone **4.38** avec d'excellent rendement. La formation sélective de l'énolate de titane en présence de TiCl_4 et de DIEA suivie de l'ajout de l'isopropaldéhyde **3.48** a donné le précurseur radicalaire **4.39**. Il est important de souligner que la protection de l'alcool en présence d'une base n'a pas été possible afin d'obtenir d'autres substrats, le produit d'époxydation étant récupéré.

Schéma 108. Synthèse des bromures **4.36** et **4.39**



La réduction radicalaire de **4.36** a mené à une sélectivité faible en faveur du produit 2,3-*syn*, suggérant un pont hydrogène avec l'oxygène du carbonyle (Tableau 31, entrée 1).²¹¹ Le rendement s'est avéré plutôt faible, le produit d'élimination **4.42** étant obtenu majoritairement. Nous avons décidé de tester $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ dans la réduction radicalaire. Ce dernier pourrait avoir un effet positif en augmentant le dipôle intramoléculaire par une complexation monodentate de la cétone. Par contre, un mélange complexe de plusieurs produits a été observé (entrée 2). L'utilisation de Me_2AlCl , reconnu pour former un lien covalent avec l'hydroxy, s'est avérée efficace et les conditions optimisées ont mené à une sélectivité de plus de 5 : 1 pour le diastéréoisomère 2,3-*syn* **4.41** (entrée 3).

Tableau 31. Réductions radicalaires des α -bromo- β -hydroxycétones **4.36** et **4.39**

Entrée ^a	Acide de Lewis	Ratio 2,3- <i>anti</i> / 2,3- <i>syn</i> ^b	Rendement ^c
1	---	1.0 / 2.0	42 % (+ 31% de 4.42)
2 ^d	BF ₃ ·OEt ₂	n.d.	n.d.
3 ^d	Me ₂ AlCl	1.0 / 5.3	60 % (+ 5 % de 4.42)
4 ^d	Bu ₂ BOTf, DIEA	1.6 / 1.0	45 % (+ 25 % de 4.42)
5	---	n.d.	n.d.

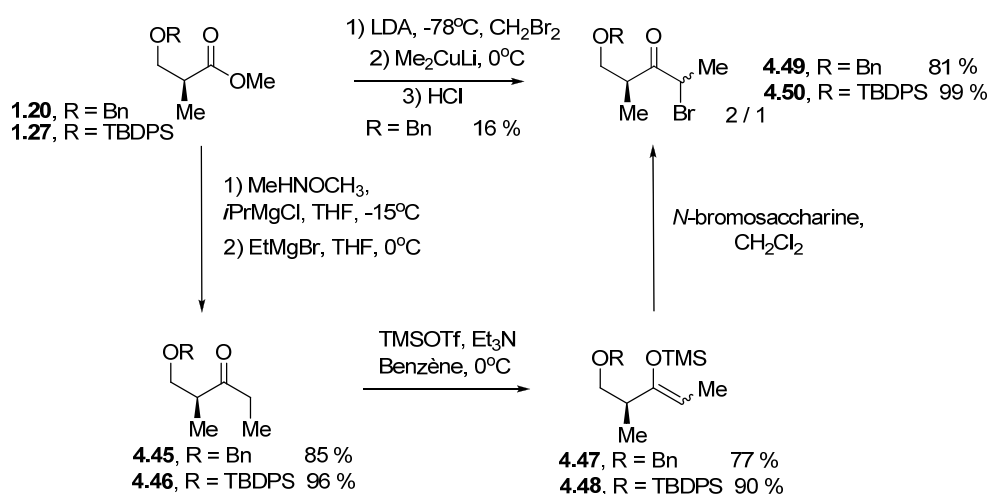
^a Le substrat (0.1 M) a été traité avec Bu₃SnH (1.5 équiv.) dans CH₂Cl₂ à -78°C. L'addition d'air et de Et₃B (0.2 équiv.) toutes les 30 min. a été effectuée jusqu'à ce que la réaction soit complète par CCM. ^b Ratios ont été déterminés par spectroscopie RMN ¹H. ^c Conversions déterminées par spectroscopie RMN ¹H du brut. ^d Les additifs ont été ajoutés avant l'initiation de la séquence radicalaire.

Nous avons espoir que les conditions de contrôle de *stéréosélection acyclique* (Bu₂BOTf et DIEA) conduisent à une réaction sélective. Malheureusement, un ratio et un rendement faible ont été observés, la présence importante du produit d'élimination **4.42** a encore une fois été notée (entrée 4). Finalement, le substrat **4.39** a été soumis aux conditions de réductions radicalaires sans acide de Lewis et la réaction n'a donné rien de concluant (entrée 5).

4.3 Réductions radicalaires de substrats ayant un centre stéréogène en α' de la cétone

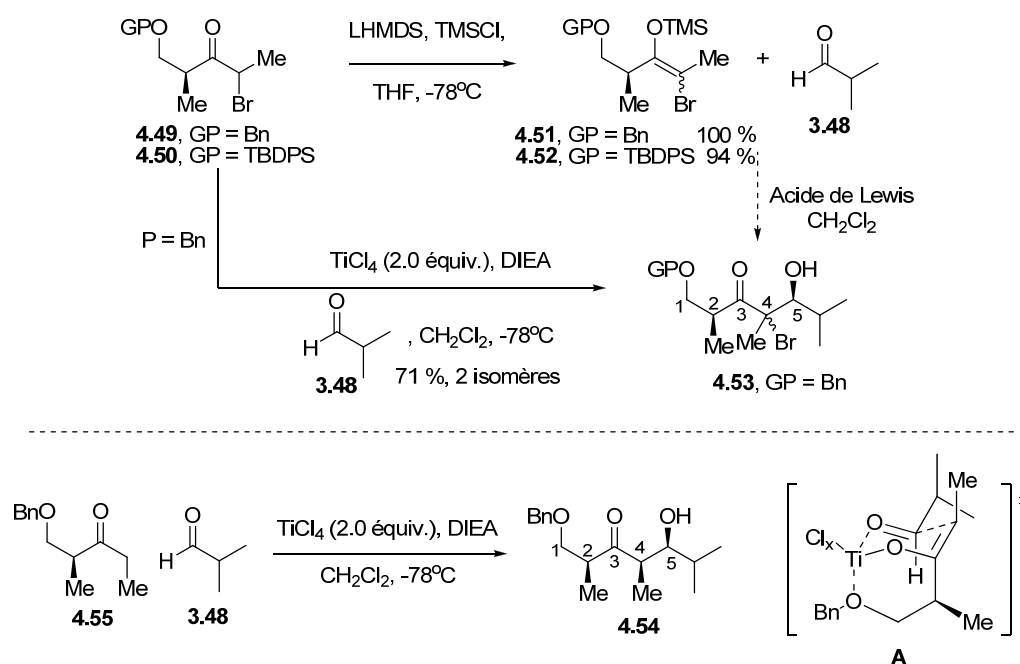
Nous voulions maintenant vérifier le comportement d' α -bromocétones possédant un centre stéréogène du coté opposé au radical (ou en position α') lors des transferts d'hydrogène. La synthèse des α -bromocétones chirales **4.49** et **4.50** est illustrée au Schéma 109. Les cétones protégées **4.45** et **4.46** ont été préparés à partir de **1.20** et **1.27** respectivement qui eux sont dérivés de l'ester de Roche commercialement disponible. Le groupe de Barluenga a rapporté que la transformation d'une ester méthylique en cétone α' -bromé correspondante était possible à l'aide de LDA, de dibromométhane et du diméthylcuprate.²¹² Cette séquence réactionnelle menant rapidement à la bromocétone **4.49** désirée a été testée et, malheureusement, les rendements ont été très faibles (16 %). Nous avons donc utilisé une approche développée par Denmark pour obtenir les énosilanes **4.47** et **4.48** obtenus à partir de cétones correspondantes (**4.45** et **4.46**), elles mêmes provenant des amides de Weinreb correspondants.²¹³ L'utilisation de la *N*-bromosaccharine comme source de brome électrophile a encore une fois été très efficace avec des rendements supérieurs à 80 %.

Schéma 109. Synthèse des α -bromocétones chirales **4.49** et **4.50**



Le Schéma 110 présente l'approche utilisée pour arriver au substrat bromé **4.53**. Premièrement, il s'agissait de former l'énol silane chiral sans épimériser le centre stéréogène en α' espérant que l'acidité de l'hydrogène en position α soit suffisamment accrue par la présence du brome. Les conditions optimisées nous ont permis d'obtenir les réactifs de Mukaiyama **4.51** et **4.52** qui ont été ensuite utilisés sans purification afin d'éviter l'hydrolyse. Plusieurs tentatives pour arriver à la bromocétone via une activation par un acide de Lewis ont été tentées. Malheureusement, l'encombrement et la faible réactivité des énolesilanes n'ont pas permis d'obtenir des quantités suffisantes de produits d'addition. Les produits récupérés correspondaient au produit d'hydrolyse.

Schéma 110. Synthèse de la β -hydroxy- α -bromocétone **4.53**



Nous avons donc évité la formation de l'énolsilane et utilisé une stratégie préalablement développée par Romea et Urpi (voir la section du bas du Schéma 110).²¹⁴ Lors du couplage avec l'énolate de titane formé à partir de **4.50** sur l'isopropaldéhyde **3.48**, deux adduits ont été isolés séparément. La relation stéréochimique n'a pas été définie à ce point. Si la réaction procède via un état de transition similaire à **A**, les deux

diastéréoisomères doivent varier simplement au niveau du carbone portant le bromure. Ceci suppose que la relation serait 2,5-*syn* telle qu'illustrée au Schéma 110.

Les réductions radicalaires ont par la suite été effectuées (Tableau 32). Les deux isomères **4.53a** et **4.53b** obtenus suite à la réaction d'aldolisation ont été réduits dans les conditions standards de réduction radicalaire sans acide de Lewis. Dans les deux cas, un seul et même produit a été obtenu avec des rendements appréciables (entrées 1 et 2). La réduction radicalaire en présence de Bu₂BOTf et de DIEA a été, quant à elle, beaucoup moins efficace et un mélange inséparable de produits a été observé (entrée 3).

Tableau 32. Réductions radicalaires avec la β-hydroxy-α-bromocétone **4.53**

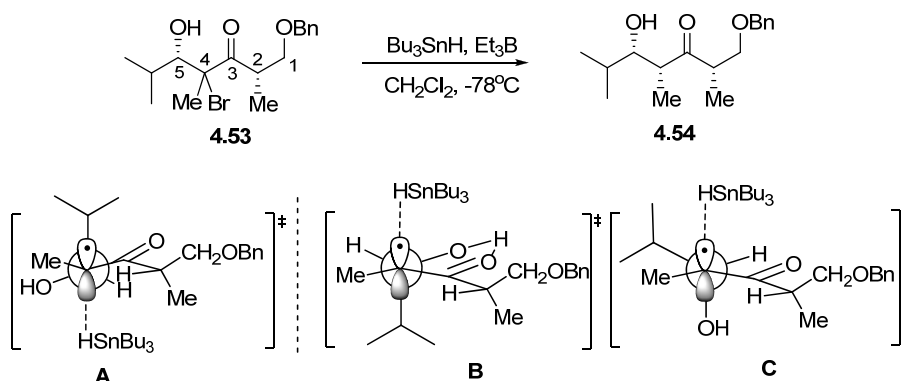
Entrée ^a	Substrat	Acide de Lewis	Ratio	Rendement ^c
			4,5- <i>syn</i> / 4,5- <i>anti</i> ^b	
1	4.53a	---	>20 / 1	70 %
2	4.53b	---	>20 / 1	61 %
3 ^d	4.53	Bu ₂ BOTf, DIEA	n.d.	n.d.

^a Le substrat (0.1 M) a été traité avec Bu₃SnH (1.5 équiv.) dans CH₂Cl₂ à -78°C. L'addition d'air et de Et₃B (0.2 équiv.) toutes les 30 min. a été effectuée jusqu'à ce que la réaction soit complète par CCM. ^b Ratios ont été déterminés par spectroscopie RMN ¹H. ^c Rendements combinés des deux diastéréoisomères. ^d Les additifs ont été ajoutés avant l'initiation de la séquence radicalaire.

La stéréochimie relative 4,5-*syn* a été confirmée en comparant les données spectroscopiques du produit obtenu **4.54** suite à la réduction radicalaire avec le produit connu dans la littérature.²¹⁴ La sélectivité 4,5-*anti* était souhaitable due à sa plus grande difficulté à obtenir. Tout de même, la stéréosélectivité obtenue est nouvelle et intéressante. Elle se doit d'être analysée pour bien comprendre les états de transition impliqués afin d'en prendre avantage.

Le Schéma 111 démontre les états de transition pouvant expliquer cette sélectivité. L'autre énantiomère est illustré afin de conserver une corrélation avec les états de transition préalablement discutés. L'état de transition **A** évoqué dans la situation de *stéréosélection acyclique* ne tient pas compte du pont hydrogène et mène au mauvais produit. Le modèle **B**, quant à lui, suggère que le pont hydrogène serait efficace et que la réaction procéderait via un état de transition du même type que dans l'*effet endocyclique* favorisant ainsi la formation du produit *syn* observé. Cette situation implique qu'un cycle tendu serait formé et que la réduction de la fonctionnalité cétone ne serait pas observée.

Schéma 111. États de transition proposés expliquant la sélectivité des réductions radicalaires



Comparativement à **4.53**, le substrat **4.39** (Tableau 31, entrée 5) ne présente pas de centres stéréogènes en C-2 et ce dernier a mené à un mélange complexe de produits dans lequel l'alcool secondaire provenant de la réduction semblait être présent. Nous croyons donc que la présence du centre stéréogène en C2 a un impact majeur sur l'issue stéréochimique de la réaction. Cette différence de comportement entre les substrats **4.39** et de **4.53** impliquerait que le fait d'avoir un centre stéréogène aussi de l'autre côté de la cétone pourrait diminuer la facilité à l'agent réducteur d'attaquer sur C3. Par conséquent, la réduction sélective du radical formé suite au bris du lien C–Br selon un état de transition tel que celui représenté en **B** est très plausible. L'état de transition **C** pourrait également être évoqué pour expliquer l'approche du réactif par la face du haut.

Par contre, des interactions stériques défavorables entre l'isopropyle et le méthyle augmentent considérablement l'énergie de cet état de transition. Cette hypothèse s'appuie pour le moment que sur un seul résultat et il sera important d'effectuer plus de réactions avec différents substrats ayant un centre stéréogène en position α' de la cétone.

4.4 Sommaire et conclusions

En résumé, les résultats décrits dans le présent chapitre sur les propriétés de radicaux adjacents à une fonctionnalité cétone témoignent de leur utilité. Malgré des sélectivités observées plus faibles comparativement aux analogues esters et amides, les α -bromocétone restent des intermédiaires chimiques attirants au point de vue leur applications en synthèse. Nos études RPE nous ont permis de proposer que le substituant en C3, ayant pour rôle de bloquer l'approche par la face du dessus du réactif, soit moins bien aligné avec le radical pauvre dans le cas des cétones.

La dernière section concerne l'impact d'un centre stéréogène de l'autre côté de la cétone et d'excellentes sélectivités 4,5-*syn* ont été notées. Le concept de contrôle par le substrat d'un intermédiaire radicalaire ayant des centres stéréogènes des deux cotés mérite notre attention et pourrait avoir un potentiel intéressant.

Conclusions générales et perspectives futures

Nous avons vu dans cet ouvrage l'importance de la synthèse de polypropionates de type stéréopentade. Une approche itérative d'aldolisation de Mukaiyama suivie d'une réduction radicalaire a mené à la synthèse des 16 motifs polypropionates. Cette stratégie, entièrement contrôlée par le substrat, est novatrice par le fait qu'un simple choix d'acide de Lewis permet de dicter le déroulement stéréosélectif des deux transformations.

Au cours de nos travaux pour arriver à cette approche, nous avons découvert le rôle de $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ dans les réactions d'aldolisation pour générer l'isomère 3,4-*anti*. La stoechiométrie de ce dernier est cruciale pour l'obtention du produit de chélation. Différentes études, dont la RMN ^{13}C à basse température, indiquent la formation d'un intermédiaire où tous les sites basiques du substrat sont impliqués avec le métal de l'acide de Lewis. Ainsi, une espèce conformationnellement rigide ayant trois points de chélation serait impliquée dans l'état de transition.

Nous avons également confirmé que la formation d'un cycle adjacent au radical pouvait mener efficacement au produit 2,3-*anti* sous contrôle exocyclique lorsque la réduction radicalaire en présence de bore et de DIEA ne se déroule pas sélectivement. Les problèmes liés aux substrats **2.45** et **2.47** semblent provenir de la substitution des centres stéréogènes sur la chaîne et cette hypothèse reste à valider. Toutefois, le radical adjacent au cycle formé à partir de **2.116** mène exclusivement à l'isomère désiré via un état de transition inspiré par l'*effet exocyclique*.

Par la suite, il a été question de trouver une cible pour appliquer notre stratégie de synthèse de motifs polypropionates. Le nombre impressionnant de centres stéréogènes contigus de la salinomycine et de la narasine représente un défi considérable pour vérifier la versatilité de radicaux pour la synthèse de ces molécules biologiquement actives. Nous nous sommes concentrés sur la section ouest de ces molécules.

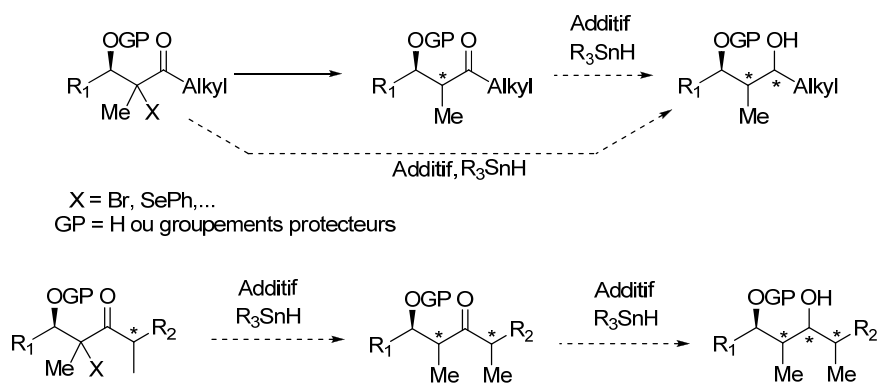
La première approche envisagée s'est avérée peu efficace par les sélectivités faibles obtenues lors de la réduction radicalaire avec le substrat cyclique **3.63**. Initialement, nous pensions que les problèmes pouvaient être reliés à la longueur de la chaîne polypropionate. Une seconde approche a donc été tentée afin de comprendre le comportement de ce radical. Selon nos résultats, il semble que la stéréochimie relative des substituants sur le cycle tétrahydropyrane soit importante dans ce type de transformations radicalaires. La stéréochimie relative 6,7-*syn* entre le méthyle et la chaîne serait défavorable pour l'obtention de bonnes sélectivités. D'autres substrats et des études sont en cours afin de valider cette hypothèse.

Nous avons découvert pour la synthèse du fragment C1-C9 de la salinomycine que l'addition d'un réactif de crotylsilane chiral sur l'acétal **3.111** nous permettait de palier aux problèmes de sélectivités observés avec les radicaux. L'alcool obtenu en 14 étapes pourrait alors être transformé afin d'obtenir l'hémisphère ouest de la salinomycine. Finalement, nous avons présenté la synthèse efficace de l'hémisphère ouest de la narasine via l'utilisation de radicaux. Cette synthèse est impressionnante et illustre les différentes stratégies élaborées au laboratoire au cours des dernières années (induction Felkin-Anh, Cram-chélate, *stéréosélection acyclique*, *effet endocylique* et *effet exocylique*). En dernier lieu, il serait intéressant de compléter la synthèse totale de cet ionophore.

Au cours du dernier chapitre, nous avons vérifié le comportement de radicaux adjacent à une fonctionnalité cétone. Des études RPE nous ont permis d'obtenir de l'information sur l'état de transition impliqué dans ce type de transformation. Les données recueillies suggèrent que ces radicaux mènent à des sélectivités plus faibles que lorsqu'ils sont substitués par un ester. Il est difficile d'expliquer exactement cette situation mais nous croyons que l'impact stérique de la chaîne du côté opposé de la cétone a un effet important sur l'issue stéréosélective. Ceci pourrait mener à de nouvelles idées afin de concevoir de nouvelles transformations stéréosélectives impliquant des radicaux. Au cours de ces travaux, plusieurs réactivités intéressantes ont été notées sans toutefois tous leurs donner court. Le Schéma 112 illustre certaines

avenues pouvant être explorées. Il serait possible de conceptualiser un système impliquant des radicaux où la cétone serait également réduite sélectivement. De même, le potentiel relié à un radical ayant un centre stéréogène de l'autre côté de la cétone reste considérable dans le but d'élaborer une stratégie complémentaire à l'approche linéaire présentée au Chapitre 2.

Schéma 112. Réactions impliquant des radicaux substitués par une cétone



Partie expérimentale

Les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère positive d'azote dans des montages préalablement séchés selon les méthodes conventionnelles.²¹⁵ Les rendements rapportés sont des rendements isolés et, à moins d'avis contraire, renvoient aux produits purs après chromatographie éclair sur gel de silice, distillation ou recristallisation.

Le tétrahydrofurane (THF) et l'éther diéthylique (Et₂O) ont été distillés sur un mélange sodium/benzophénone sous une atmosphère d'argon avant usage. Le dichlorométhane (CH₂Cl₂), l'acétonitrile, le toluène, le diméthylesulfoxyde (DMSO), la diisopropyléthylamine (DIEA), l'isopropylamine (*i*Pr₂NH) ainsi que la triéthylamine (Et₃N) ont été fraîchement distillés sur CaH₂, sous une atmosphère d'argon. L'hexane et l'acétate d'éthyle (AcOEt) de grade ACS ont été utilisés tels quels.

Tous les réactifs, sauf lorsque mentionnés, ont été achetés et ont été utilisés sans purification supplémentaire. Le *n*-butyllithium (solution 2.5 M dans l'hexane) a également été acheté et a été titré avant utilisation (point de virage de l'acide diphenylacétique dans du THF anhydre). Une solution de triéthylborane (~2 M dans CH₂Cl₂) a aussi été préparée à partir du produit pur à ≥95% et conservée sous atmosphère d'argon dans une bouteille hermétique. Le periodinane de Dess-Martin,⁶² le triflate de *tert*butyldiméthylsilane (TBSOTf),²¹⁶ le triflate de diéthylbore (Et₂BOTf)²¹⁷ et le 2,2,2-trichloroacétimide de para-méthoxybenzyle²¹⁸ ont été synthétisés selon un protocole décrit dans la littérature.

La nomenclature utilisée afin d'établir les noms des molécules incluses dans la partie expérimentale est celle obtenue à partir du logiciel ChemOffice Ultra 11.0.

Les chromatographies éclair ont été effectuées sur un gel de silice (porosité : 60Å, taille : 40-75 µm) en utilisant une pression d'air comprimé.²¹⁹ Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques F254 de gel de silice 60 sur aluminium (EMD Chemicals Inc.). Après élution, les produits sont d'abord révélés sous une lampe UV, puis par une solution aqueuse de molybdate d'ammonium ou de permanganate de potassium.

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur un spectromètre aux fréquences respectives de 400 et 100 MHz ou sur un spectromètre à 500 et 125 MHz. Le pic résiduel de solvant non-deutéié a été utilisé comme référence interne. Les déplacements chimiques des signaux sont rapportés en partie par million (δ , ppm), auxquels s'ajoutent les données de multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet et br = *broad*), de constante de couplage en hertz (J , Hz) et de valeur d'intégration pour les spectres RMN ^1H . Les ratios des produits ont été mesurés à partir du signal ^1H du brut réactionnel.

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre à transformée de Fourier (FTIR) à partir d'un film de produit purifié sur une pastille de NaCl. Les valeurs de transmittance rapportées en cm^{-1} ont été préalablement corrigées par soustraction du spectre de la pastille seule.

Les pouvoirs rotatoires $[\alpha]$ ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre à la raie D du sodium (589 nm) avec une cellule de 1.0 mL et d'un parcours optique de 1.0 dm. La concentration (en g/100 mL) ainsi que le solvant utilisé sont également rapportés.

Les analyses par spectrométrie de masse en mode basse (SM) et haute résolution (SMHR) ont été effectuées à la Plateforme de Découvertes en Protéomique de l'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM). Les échantillons ont été analysés avec le spectromètre de masse hybride LTQ Orbitrap (ThermoFisher) équipé de la source «electrospray» (ESI) ou de la source «LASER Diode Thermal Desorption» (LDTD).

Les échantillons analysés avec la source ESI ont été dilués dans un mélange MeOH / H₂O (3 / 1) ou MeCN / H₂O (3 / 1). Ils ont ensuite été injectés en mode débit continu utilisant une phase mobile contenant MeOH / H₂O (3 / 1) avec 0.2 % de HCO₂H ou MeCN / H₂O (3 / 1) avec 0.2 % de HCO₂H. Les échantillons analysés avec la source LDTD ont été dilués dans le méthanol et déposés dans une plaque 96 puits (LazWell). Un pouvoir de résolution de 30 000 (m/z 400) a été utilisé pour les analyses de masse exacte. L'exactitude de masse était inférieure à 5 ppm avec une calibration externe. L'erreur entre la formule moléculaire théorique et expérimentale a été déterminée à l'aide de l'outil QualBrowser du logiciel Xcalibur (version 2.0.7).

Les spectres RPE ont été effectués à l'Université d'Ottawa sur un spectromètre JEOL (FA 100) EPR équipé d'un contrôle pour la température variable ES-DVT4. Le tube de 5 mm en présence de l'échantillon a été placé dans le spectromètre et a été irradié *in situ* à l'aide d'un illuminateur à Xénon (Luzchem). Un filtre infrarouge d'eau a été placé entre la lampe et l'échantillon afin d'éviter un chauffage du substrat à l'étude.

Finalement, en accord avec la politique du Département de Chimie de l'Université de Montréal, les protocoles et les caractérisations des nouveaux produits seront rédigés en anglais. Certains produits jugés pertinents seront également rapportés par la même occasion.

Bibliographie

-
1. Article sur la biosynthèse de polycétides : Birch, A. J. *Science* **1967**, 156, 202.
 2. Le terme stéréotriade a été défini par Hoffmann : (a) Hoffman, R. W.; Dahmann, G.; Anderson, M.W. *Synthesis* **1994**, 629. (b) Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2054.
 3. Revue décrivant les principales méthodes pour faire les stéréotriades en se concentrant sur les difficultés pour l'élaboration du motif *anti-anti* : Andersen, M. W.; Hilderbrandt, B.; Hoffmann, R. W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 97.
 4. Revue concernant les motifs polypropionates de type stéréotétrade dans les produits naturels : Koskinen, A. M. P.; Karisalmi, K. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 677.
 5. Utilisation du terme polypropionate de type stéréopentade : Paterson, I.; Tillyer, R. D. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4182.
 6. Avancement dans les études pour la biosynthèse de polycétides : Khosla, C. *Chem Rev.* **1997**, 97, 2577.
 7. Isolation, caractérisation et analyse de la biosynthèse de la pikromycine : Xue, Y.; Zhao, L.; Liu, H.-W.; Sherman, D. H. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1998**, 95, 12111.
 8. Ouvrage général sur la synthèse organique : Woodward, R. B., *Perspectives in Organic Chemistry*, Todd, A., Ed. Interscience Publishers: New York, **1956**, 155.

-
9. Synthèse de l'érythronomycin B par le groupe de Woodward : Woodward, R. B.; Logusch, E.; Nambiar, K. P.; Sakan, K.; Ward, D. E.; Au-Yeung, B. W.; Balaram, P.; Browne, L. J.; Card, P. J.; Chen, C. H.; Chênevert, R. B.; Fliri, A.; Froel, K.; Gais, H. J.; Garratt, D. G.; Hayakawa, K.; Heggie,; Hessen, D. P.; Hoppe, I.; Hyatt, J. A.; Ikeda, D.; Jacobi, P. A.; Kim, K. S.; Kobuke, Y.; Kojima, K.; Krowicki, K.; Lee, V. J.; Leutert; Malchenko, S.; Martens, J.; Matthews, R. S.; Ong, B. S.; Press, J. B.; Rajan Babu, T. V.; Rousseau, G.; Sauter, H. M.; Suzuki, M.; Tatsuta, K.; Tolbert, L. M.; Truesdale, E. A.; Uchida, I.; Ueda, Y.; Uyehara, T.; Vaseall, A. T.; Vladuchick, W. C.; Wade, P. A.; Williams, R. M.; Wong, H. N. *C. J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210-3213, 3213-3215, 3215-3217.
 10. Synthèse de molécules naturelles à l'aide de carbohydrates : Hanessian, S.; Rancourt, G. *Pure & Appl. Chem.* **1977**, *49*, 1201.
 11. Synthèse de l'érythronolide B : Corey, E. J.; Kim, S.; Yoo, S.; Nicolaou, K. C.; Melvin, L. S.; Brunelle, D. J.; Falck, J. R.; Trybulski, E. J.; Let, R.; Sheldrake, P. *W. J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4620.
 12. Approches intéressantes qui ne seront pas discutées dans cette thèse : (a) Ziegler, F. E.; Kneisley, A.; Thottathil, J. K.; Wester, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5434. (b) Jung, M. E.; Lee, W. S.; Sun, D. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 307. (c) Calter, M. A.; Guo, X.; Liao, W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1499.
 13. Approche pour la synthèse de la rifamycine S : Nagaoka, H.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3873.
 14. Article intéressant sur les accomplissements de Wittig : Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1411.

-
15. Transformation d'un aldéhyde en alcyne : Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 36, 3769.
 16. Référence initiale sur les époxydations asymétriques de Sharpless : Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974.
 17. Première synthèse totale d'un polyéther : Nakata, T.; Schmid, G.; Vranesic, B.; Okigawa, M.; Smith-Palmer, T.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2933.
 18. Articles concernant la synthèse totale de la monensine par le groupe de Kishi : (a) Schmid, G.; Fukuyama, T.; Akasaka, K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 259. (b) Fukuyama, T.; Wang, C. L. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 260. (c) Fukuyama, T.; Akasaka, K.; Karanewsky, D. S.; Wang, C. L. J.; Schmid, G.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 262.
 19. Le groupe de Miyashita a modifié cette stratégie en utilisant un excès de triméthylaluminium (AlMe_3) en présence d'eau au lieu d'un réactif de cuprate afin d'ouvrir sélectivement l'époxyde : Miyashita, M.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6483.
 20. Récemment, Miyashita a utilisé cette séquence réactionnelle pour élaborer la zincophorine : Komatsu, K.; Tanino, K.; Miyashita, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2004**, 43, 4341.
 21. Le groupe de Prieto a également développé une stratégie similaire en apportant des modifications au réactif additionné sur l'époxyde. L'utilisation de réactifs de type alcyne aluminium permet de créer certains motifs polypropionates plus rapidement : Dávila, W.; Torres, W.; Prieto, J. A. *Tetrahedron* **2007**, 67, 8218.
 22. Synthèse d'unité propionate à l'aide d'ouvertures assistées par le mercure : Meyer, C.; Blanchard, N.; Defosseux, M.; Cossy, J. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 766.

-
23. Revue complète des réactions de cyclopropanation stéréocontrôlées : Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977.
 24. Approche pour la synthèse du fragment polypropionate de la rifamycine S: Hanessian, S.; Wang, W.; Gai, Y.; Olivier, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10034.
 25. Pour une revue complète concernant ce réactif : Davis, F. A.; Chen, B. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919.
 26. Synthèse totale de la bafilomycine A₁ : Hanessian, S.; Ma, J.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10200.
 27. Approche bidirectionnelle avec différents cuprates pour la synthèse de motifs propionates : Hanessian, S.; Ma, J.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4627.
 28. Pour une revue complète de la réaction de Mitsunobu : Hughes, D. L. *Org. React.* **1992**, *42*, 335.
 29. Revue concernant les réactions d'aldolisation (avec des nucléophiles vinyliques) : Casiraghi, G. ; Zanardi, F. ; Appendino, G. ; Rassu, G. *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 1929.
 30. Références concernant les réactions d'aldolisation avec des électrophiles chiraux :
(a) Braun, M. *Methoden Org. Chem. (Houben Weyl)*, 4th Ed. **1952-1986**, E21, 1603. (b) Evans, D. A.; McGee, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2876. (c) Siegel, C.; Thorton, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5722. (d) Mukaiyama, T. *Org. React.* **1994**, *46*, 1.

-
31. Ouvrage complet sur les réactions impliquant des contrôles stéréochimiques : Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: New York, 1994; 835.
 32. Ouvrage complet sur les réactions d'aldolisation : Heathcock, C. H. *Asymmetric Synthesis*; Morrison, D.J., Ed.; Chap. 2, Academic : New York, **1984**, Vol. 3, 111.
 33. Les termes paires agencées et non-agencées ont été tirés de la traduction de Jean Suffert de l'ouvrage de Brückner; Reinhard *Reaktionmechanismen : Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne synthesesmethoden*, **1996**, Germany, p. 326.
 34. Pour la synthèse des β -céto-imides, voir : Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Le, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1154.
 35. Formation de motifs *syn-syn* et *anti-syn* via la formation d'un énolate de titane et d'étain respectivement : Evans, D. A.; Clark, J. S.; Metternich, R.; Novack, V. J., Sheppard, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 866.
 36. Formation du motif *anti-anti* via la formation d'un énolate de bore et discussion pour la synthèse de motifs polypropionates : Evans, D. A.; Ng, H. P.; Clark, J. S.; Rieger, D. L. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2127.
 37. Synthèses totales de la déoxyérythronolide B et de l'oleandolide : Evans, D. A.; Kim, A. S.; Metternich, R.; Novack, V. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5921.
 38. Synthèse totale de la lonomycine A : Evans, D. A.; Ratz, A. M.; Huff, B. E.; Sheppard, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3448.
 39. Pour la synthèse des motifs *syn-syn* et *syn-anti* via l'approche par le contrôle du réactif : Paterson, I.; Lister, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 585.

-
40. Pour la synthèse du motif *anti-anti* via l'approche par le contrôle du substrat : Paterson, I.; Goodman, J. M.; Isaka, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7121.
 41. Pour la synthèse des motifs polypropionates stéréopentades : Paterson, I.; Channon, J. A.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 797. Une revue décrivant l'approche générale pour les polypropionates : Cowden, C. J.; Paterson, I. *Org. React.* **1997**, 51, 1.
 42. Synthèse totale de l'oléandolide : Paterson, I.; Norcross, R. D.; Ward, R. A.; Romea, P.; Lister, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11287.
 43. Synthèse totale de la scytophycine C : Paterson, I.; Yeung, K.; Watson, C.; Ward, R. A. *Tetrahedron* **1998**, 54, 11935.
 44. Publication concernant l'approche des polypropionates par la route des thiopyranes : Ward, D. E.; Beye, G. E.; Sales, M.; Alarcon, I. Q.; Gillis, H. M.; Jheengut, V. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1667.
 45. Formation des motifs propionates (excepté *anti-anti*) : Ward, D. E.; Sales, M.; Man, C. C.; Shen, J.; Sasmal, P. K.; Guo, C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1618. Pour le motif *anti-anti* : Ward, D. E.; Sales, M.; Sasmal, P. K. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4808.
 46. Le groupe de Keck a rapporté le premier exemple de crotylation avec un crotylstannane : (a) Keck, G. E.; Boden, E. P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 265. (b) Keck, G. E.; Savin, K. A.; Cressman, E. N. K.; Abbott, D. E. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7889.

-
47. D'autres groupes ont travaillé sur le développement de réactions asymétriques de crotylation :
- 1) *Masamune* : (a) Short, R. P.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2841.
(b) Tanimoto, N.; Gerritz, S. W.; Sawabe, A.; Noda, T.; Filla, S. A.; Masamune, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 673.
 - 2) *Hoffmann* : (c) Andersen, M. W.; Hilderbrandt, B.; Hoffmann, R. W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 97. (d) Andersen, M. W.; Hildebrandt, B.; Dahmann, G.; Hoffmann, R. W. *Chem. Ber.* **1991**, 124, 2127.
 - 3) *Duthaler* : (e) Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothe-Streit, P.; Schwarzenbach, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2321.
48. Études sur les réactions de crotylation avec les crotylboranes de Brown : (a) Brown, H. C.; Bhat, K. S.; Randad, R. S. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3701. (b) Brown, H. C.; Bhat, K. S.; Randad, R. S. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1570.
49. Publication initiale évoquant un état de transition à six membres de type chaise impliquant une chélation entre le métal de l'énolate et l'oxygène du carbonyle pour expliquer la sélectivité de la réaction de Reformatsky : Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920.
50. Études sur les réactions de crotylation avec les crotylboronates de Roush : (a) Roush, W. R.; Palkowitz, A. D.; Ando, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6339. (b) Roush, W. R.; Ando, K.; Powers, D. B.; Palkowitz, A. D.; Halterman, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6348.
51. Une diastéréosélectivité faible a été observée dans la réaction de crotylation de Brown lors la synthèse totale de la calyculin C : Ogawa, A. K.; Armstrong, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 12435.

-
52. Exemple de faible diastéréosélectivité dans la réaction de crotylation de Roush : Zheng, W.; DeMattei, J. A.; Wu, J. P.; Dua, J. J.-W.; Cook, L. R.; Oinuma, H.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7946.
53. Étude des sélectivités obtenues dans la séquence itérative de Panek pour l'obtention de stéréopentades : (a) Jain, N. F.; Takenaka, N.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12475. Pour des applications dans la synthèse totale : (b) Hu, T.; Takenaka, N.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12806. (c) Arefolov, A.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5596.
54. Ouvrages concernant l'établissement du modèle appelé Felkin-Anh pour expliquer les sélectivités de réactions : (a) Cherest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199. (b) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chem.* **1977**, *1*, 61. (c) Anh, N. T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145.
55. Étude sur les réactions de crotylations avec les crotyltrifluorosilanes de Roush : (a) Chemler, S. R.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3800. (b) Chemler, S. R.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1319.
56. Pour deux revues complètes des travaux sur la synthèse des motifs propionates et des réactifs alléniques : (a) Marshall, J. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 31. (b) Marshall, J. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3163.
57. Synthèse du motif *anti-anti* dans les progrès pour la synthèse de la bafilomycine A : Marshall, J. A.; Adams, N. D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2897.
58. Ouvrage initial postulant la formation d'une espèce chélatée pour expliquer la sélectivité obtenue lors d'additions de réactifs de Grignard sur des aldéhydes acycliques : Cram, D. J.; Abd Elhafez, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828.

-
59. Étude vers la synthèse des aplyronines : Marshall, J. A.; Johns, B. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1501.
60. Étude des réactions d'additions d'allènes de zinc lors de la séquence itérative : Marshall, J. A.; Schaaf, G. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7825.
61. Article complet sur l'utilité de ce réactif de diméthylsulfoxyde activé : Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synlett* **1981**, 165.
62. Ouvrage complet sur les oxydations utilisant le réactif de périodinane : Dess D. B., Martin J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.
63. Stratégie utilisant un dianion pentényle pour l'assemblage de polypropionates : Bahadoor, A. B.; Flyer, A.; Micalizio, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3694.
64. Ouvrage démontrant l'utilité des réactions de Diels-Alder en synthèse totale : Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668.
65. Synthèse de l'unité polypropionate de la monensine : Danishefsky, S. J.; Harvey, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6647.
66. Synthèse totale de la zincophorine : Danishefsky, S. J.; Selnick, H. G.; Zelle, R. B.; DeNinno, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4368.
67. Synthèse des huit isomères possibles polypropionates de type stéréotétrade : (a) Acena, J. L.; Arjona, O.; Leon, M.; Plumet, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8957.
(b) Arjona, O.; Menchaca, R.; Plumet, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2400.

-
68. Synthèse des motifs propionates à l'aide d'une réaction de cycloaddition entre un oxide de nitrile chirale et un alcool allylique : Bode, J. W.; Fraefel, N.; Muri, D.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 2082.
69. Application de la stratégie de cycloaddition 1,3-dipolaire pour la synthèse de polycétides complexes : Fader, L. E.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2485.
70. Il est important de mentionner la contribution du groupe de Vogel sur des variantes intéressantes à cette méthodologie de Diels-Alder afin de synthétiser efficacement certains motifs polypropionates. Ce dernier a démontré l'utilisation de dioxyde de soufre dans une hétéro-Diels-Alder pour donner un cycloadduit qui lui, suite à quelques opérations synthétiques, peut mener à un nombre restreint de motifs polypropionates. Pour les détails concernant l'approche développée par Vogel : (a) Marchionni, C.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta.* **2001**, 84, 431. (b) Narkevitch, V.; Megevand, S.; Schenk, K.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5080. (c) Schwenter, M.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7869.
71. Hydroformylation stéréocontrôlée par le substrat pour mener aux motifs 2,3-*syn* : (a) Breit, B. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 4, 1123. (b) Breit, B.; Dauber, M.; Harms, K. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 5, 2819. Hydroformylation stéréocontrôlée par le substrat pour mener aux motifs 2,3-*anti* : (c) Breit, B.; Zahn, S. K. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4870.
72. Étude pour la synthèse de motifs propionates (et polypropionates) à l'aide de réactions catalysées par le palladium : Chau, A.; Paquin, J.-F.; Lautens, M. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 1924.
73. Série d'ouvrages discutant des facteurs importants pour le contrôle de réactions impliquant des radicaux : (a) Porter, N. A.; Giese, B.; Curran, D. P. *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 296. (b) Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. *Stereochemistry of*

Radical Reactions - Concepts, Guidelines and Synthetic Applications; VCH: New York, **1996** (c) Renaud, P.; Sibi, M. P. *Radicals in Organic Synthesis*, Volume 2: Applications, VHC: Weinheim, **2001**.

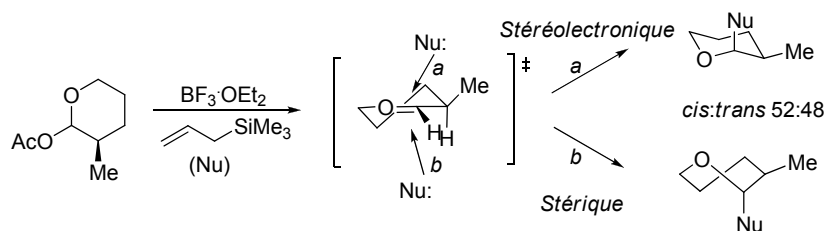
74. Exemples de transformations radicalaires stéréocontrôlées par le groupe de Porter : (a) Porter, N. A.; Lacher, B.; Chang, V. H.; Magnin, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8309. (b) Porter, N. A.; Scott, D. M.; Lacher, B.; Giese, B.; Zeitz, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8311. (c) Scott, D. M.; McPhail, A. T.; Porter, N. A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1679. (d) Porter, N. A.; Scott, D. M.; Rosenstein, I. J.; Giese, B.; Veit, A.; Zeitz, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1791. (e) Porter, N. A.; Wu, W.-X.; McPhail, A. T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 707. (f) Miracle, G. S.; Cannizzaro, S. M.; Porter, N. A. *Chemtracts* **1993**, *6*, 147.
75. Exemples de transformations radicalaires stéréocontrôlées par le groupe de Giese : (a) Giese, B.; Zehnder, M.; Roth, M.; Zeitz, H.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6741. (b) Giese, B.; Bulliard, M.; Zeitz, H.-G. *Synlett* **1991**, 425. (c) Giese, B.; Damm, W.; Wetterich, F.; Zeitz, H.-G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1863. (d) Giese, B.; Damm, W.; Batra, R. *Chemtracts* **1994**, *7*, 355.
76. Exemples de transformations radicalaires stéréocontrôlées par le groupe de Curran : (a) Curran, D. P.; Kim, B. H.; Daugherty, J.; Heffner, T. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3555. (b) Curran, D. P.; Jeong, K.-S.; Heffner, T. A.; Rebek, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9238. (c) Curran, D. P.; Heffner, T. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4585. (d) Curran, D. P.; Shen, W.; Zhang, J.; Heffner, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6738.
77. Premier ouvrage reportant une transformation stéréosélective impliquant un radical acyclique (α -bromoester) par notre groupe : Guindon, Y.; Yoakim, C.; Lemieux, R.; Boisvert, L.; Delorme, D.; Lavallée, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2845.

-
78. Utilisation de triéthylborane comme agent dérivatisant pour accéder au motif 2,3-*anti* : Bouvier, J.-P.; Jung G.; Ziping, L.; Guérin, B.; Guindon, Y. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1391.
79. Synthèse des propionates de type stéréotriade ayant une relation 2,3-*syn* : Guindon, Y.; Houde, K.; Prévost, M.; Cardinal-David, B.; Landry, S. R.; Daoust, B.; Bencheqroun, M.; Guérin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8496.
80. Synthèse des propionates de type stéréotriade ayant une relation 2,3-*anti* : Guindon, Y.; Prévost, M.; Mochirian, P.; Guérin, B. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1019.
81. Mochirian, Philippe, Thèse de doctorat, Université de Montréal, Novembre 2007.
82. Brazeau, Jean-François, Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, Décembre 2004.
83. (a) Revue concernant les réactions d'aldolisation en se concentrant sur les nucléophiles diénolates : Casiraghi, G. ; Zanardi, F. ; Appendino, G. ; Rassu, G. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1929. (b) Revue récente sur l'importance de la réaction d'aldolisation pour la synthèse de molécules naturelles : Brodmann, T.; Lorenz, M. ; Schackel, R.; Simsek, S.; Kalesse, M. *Synlett*, **2009**, 174.
84. Ouvrage important sur les réactions d'aldolisations asymétriques : Carreira, E. M. *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*, E.N. Jacobsen, Eds, Vol 3, Chap. 29.1, p997-1066.
85. Publications importantes concernant l'utilité des électrophiles chiraux dans les aldolisations : (a) Braun, M. *Methoden Org. Chem. (Houben Weyl)*, 4th Ed. **1952-**

-
- 1986**, E21, 1603. (b) Evans, D. A.; McGee, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2876. (c) Siegel, C.; Thorton, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5722.
86. Livre concernant les principes de stéréochimie en synthèse organique : Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: New York, **1994**, 835.
87. Publications concernant les premières réactions impliquant des énolates silylés sur des aldéhydes : (a) Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, 1012. (b) Saigo, K.; Osaki, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1975**, 989. (c) Mukaiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 817. Pour deux revues sur le sujet des aldolisations de Mukaiyama : (d) Mukaiyama, T. *Org. React.* **1982**, *28*, 203. (e) Mukaiyama, T. *Org. React.* **1994**, *46*, 1.
88. Chapitre sur la synthèse asymétrique impliquant des éthers d'énol silylés : Gennari, C. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed. Pergamon: Oxford, **1993**; Vol. 2, Chapter 2.4, p 629-659.
89. Revue sur la stéréochimie des aldolisations de Mukaiyama : Mahrwald, R. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095.
90. Étude du mécanisme de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama activée par le TiCl_4 : Chan, T. H.; Brook, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2943.
91. Chapitre sur la complexation des acides de Lewis avec la fonctionnalité carbonyle : Schreiber, S. L. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon: Oxford, **1993**; Vol. 1, Chapter 1.10, p283-324.
92. Additions énantiosélectives de diénolates sur des aldéhydes activées par le fluor : Krüger, J.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 837.

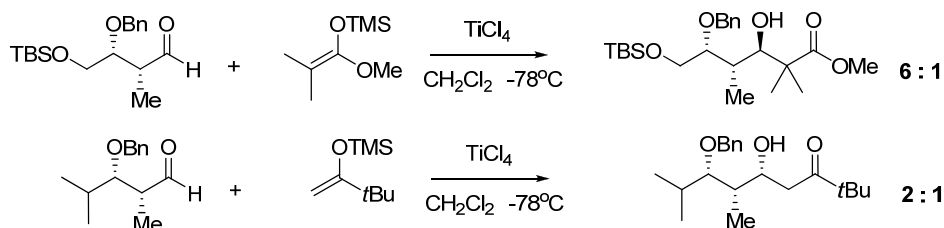
-
93. Cyclisations intramoléculaires de stannanes sur des aldéhydes afin d'obtenir plus d'information sur les états de transition impliqués dans les aldolisations : Keck, G. E.; Savin, K. A.; Dougherty, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6210.
94. Différents exemples de réactions d'aldolisations asymétriques : (a) Dubois, J.-E.; Axiotis, G.; Bertounesque, E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4655. (b) Reetz, M. T.; Kessler, K.; Jung, A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4327. (c) Gennari, C.; Bernardi, A.; Cardini, S.; Scolastico, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 797. (d) Palazzi, C.; Colombo, L.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1735. (e) Heathcock, C. H.; Davidsen, S. K.; Hug, K. T.; Flippin, A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3027. (f) Gennari, C.; Beretta, M. G.; Bernardi, A.; Moro, G.; Scolastico, C.; Todeschini, R. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 893.
95. Articles apportant de l'information additionnelle sur les réactions impliquant le modèle de Cram : (a) Prelog, V. *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 308. (b) Cornforth, J. W.; Cornforth, R. H.; Mathew, K. K. *J. Chem. Soc.* **1959**, 112. (c) Karabatsos, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1367.
96. Revue complète sur l'évolution du modèle de Cram : Mengel, A.; Reiser, O. *Chem Rev.* **1999**, *99*, 1191.
97. Ouvrages concernant les additions sur des aldéhydes et cétones chiraux en analysant la trajectoire d'attaque : (a) Lodge, E. P.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2819. (b) Lodge, E. P.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3353.
98. Trois ouvrages exhaustifs sur les réactions de Mukaiyama avec des électrophiles ayant plus d'un centre stéréogène : (a) Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. J.; Livingston, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6619. (b) Evans, D.

-
- A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322. (c) Evans, D. A.; Allison, B. D.; Yang, M.; Masse, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10840.
99. Ouvrages supportant les états de transition proposés à l'aide de calculs théoriques : (a) Wu, Y.-D.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 908. (b) Houk, K. N.; Paddon-Row, M. N.; Rondan, N. G.; Wu, Y.-D.; Brown, F. K.; Spellmeyer, D. C.; Metz, J. T.; Li, Y.; Loncharich, R. J. *Science* **1986**, *231*, 1108. (c) Wu, Y.-D.; Tucker, J. A.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5018.
100. Contribution sur l'angle d'attaque à l'aide de la cristallographie : (a) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065. (b) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Lehn, J. M.; Wipff, G. *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 1563 (c) Dunitz, J. D. *X-ray Analysis and the Structure of Organic Molecules*; Cornell University Press: Ithaca, NY, 1979. (d) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 153.
101. Utilisation de la spectroscopie RMN afin de supporter les états de transition proposés dans l'addition de stannanes sur des aldéhydes chiraux : (a) Keck, G. E.; Castellino, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3847. (b) Keck, G. E.; Castellino, S.; Wiley, M. R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5478. (c) Keck, G. E.; Boden, E. P.; Wiley, M. R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 896.
102. L'état de transition **B** ne tient en considération que les effets stériques pour expliquer la sélectivité *anti*. Il est également important de considérer les effets stéréoelectroniques dans ces états de transition mais ces derniers n'ont pas fait l'objet d'étude systématique. Tout de même, selon Woerpel, la diastéréosélectivité faible observée lors d'addition d'allylsilanes sur l'oxocarbénium cyclique à 6 membres ayant un méthyle en position 3 suggère une balance quasi parfaite entre ces deux facteurs. Voir Romero, J. A. C.; Tabacco, S. A.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 168.



103. Différents exemples supportant ce type d'addition : (a) Kiyooka, S.; Heathcock, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4765. (b) Reetz, M. T.; Kessler, K.; Jung, A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 729. (c) Nakata, T.; Tani, Y.; Hatozaki, M.; Oishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 1411. (d) Burke, S. D.; Piscopio, A. D.; Marron, B. E.; Matulenko, M. A.; Pan, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 857.
104. Les termes complémentaires et opposés se distinguent des termes paire agencée et non-agencée tel que discutés auparavant. Complémentaires et opposés réfèrent à la relation intramoléculaire entre les éléments de stéréocontrôle dans un même substrat tandis que les termes paire agencée et non-agencée sont utilisés pour définir la relation intermoléculaire dans une réaction impliquant deux molécules chirales.
105. Séquence itérative de Mukaiyama/réduction radicalaire à partir de l'aldéhyde 2,3-*anti*-2,3-*anti* : Mochirian, P.; Cardinal-David, B.; Guérin, B.; Prévost, M.; Guindon, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7067.
106. Les énolates ayant un lien C-SePh n'ont pas été utilisés dans la séquence itérative principalement à cause d'une plus faible réactivité avec les aldéhydes complexes. Pour un ouvrage complet sur les précurseurs sélénés dans les réductions radicalaires : Cardinal-David, B.; Brazeau, J.-F.; Katsoulis, I. A.; Guindon, Y. *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 1939.
107. Panek a rapporté que l'aldéhyde 2,3-*syn* menait à des sélectivités modestes pour le produit *anti* lors de l'activation de ce dernier par le TiCl_4 (Zhu, B.; Panek, J.S.

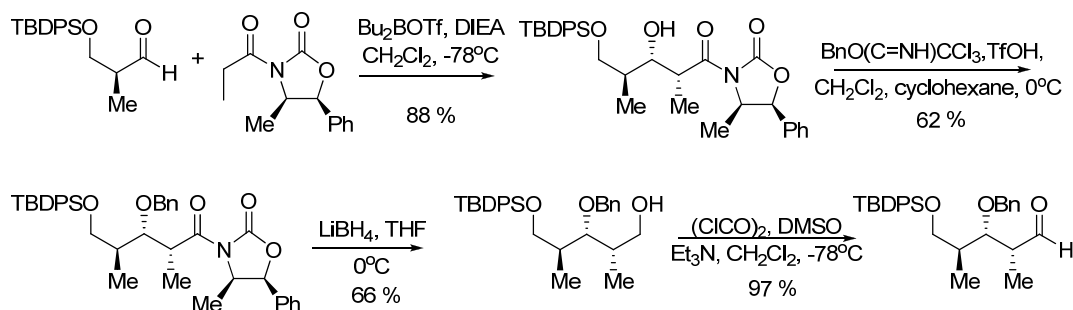
Org. Lett. **2000**, 2, 2575.). Quant à Evans, il a observé que l'aldéhyde 2,3-*syn* ayant un groupement isopropyle en β menait à des sélectivités faibles en faveur du produit *syn* avec de faibles rendements (voir référence 98c). Selon lui, la difficulté à former le chélate dû à la chaîne substituée serait la cause de ce comportement.



108. Le groupe d'Evans a observé, à l'aide de calculs empiriques, que dans certaines situations les intermédiaires chélatés de conformation bateau sont plus faibles en énergie que ceux demi-chaise : Voir référence 98c.
109. Impact du chlorure de diméthylaluminium dans les réactions asymétriques de Diels-Alder : Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1238.
110. Étude des complexes impliqués dans les Diels-Alder en présence du chlorure de diéthylaluminium : Castellino, S.; Dwight, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2986.
111. Le terme anglais pour identifier des réactions de dismutation est *disproportionation*.
112. Pour la caractérisation et la synthèse du $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$: Bachand, B.; Wuest, J. D. *Organometallics*, **1991**, 10, 2015.

-
113. Étude sur le rôle des alkoxydes dans les complexes de titane hexacoordinés : (a) Gau, H.-M.; Lee, C.-S.; Lin, C.-C.; Jiang, M.-K.; Ho, Y.-C.; Kuo, C.-N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2936. (b) Wu, Y.-T.; Ho, Y.-C.; Lin, C.-C.; Gau, H.-M. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 5948.
114. Réactions de $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ avec des ligands bidentates contenant des groupements méthoxy : Lee, C.-H.; Kuo, C.-C.; Shao, M.-Y.; Gau, H.-M. *Inorg. Chim. Acta* **1999**, *285*, 254.
115. Étude cinétique prouvant la formation de chélates lors de la réaction entre le diméthylmagnésium et des α -alkoxycétones chirales : Chen, X.; Hortelano, E. R.; Eliel, E. L.; Frye, S. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1778.
116. Pour une revue sur le principe de Curtin-Hammett : Seeman, J. I. *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 84.
117. L'utilisation du réactif de thiazolidinethione comme source de chiralité a été développée par le groupe de Crimmins : Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaudhary, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894.
118. État de transition impliquant une espèce ayant trois point de chélation avec l'étain lors de l'utilisation de thiazolidinethione dans les réactions d'aldolisation: Nagao, Y.; Hagiwara, Y.; Kumagai, T.; Ochiai, M.; Inoue, T.; Hashimoto, K.; Fujita, E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2391.

119. Pour la synthèse de l'aldéhyde **2.23** : Wasciak, J. T.; Donaldson, W. A. *Tetrahedron : Asym.* **1998**, 9, 133.

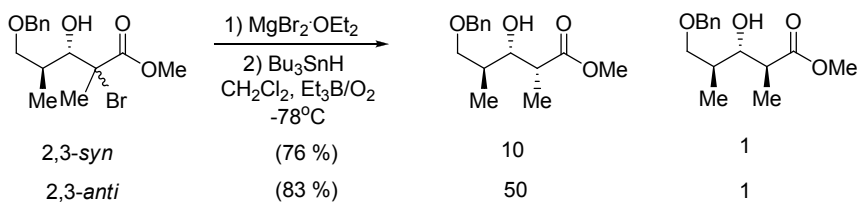


120. Pour la synthèse de l'aldéhyde **2.24**, voir la référence 98c.
121. La synthèse d'AgBARF a été rapportée par Corey dans son étude pour la formation d'un catalyseur de type super-acide de Lewis pour les réactions de Diels-Alder. L'ajout d'un second équivalent d'AgBARF permet d'abstraire un des ligands bromure sur le métal (bore) afin de générer une espèce beaucoup plus acide. Hayashi, Y.; Rhode, J. J.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5502.
122. Revue complète sur les anions non-coordinants : Krossing, I.; Raabe, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 2066.
123. Évidence de la formation d'un radical suite au traitement du triphénylchlorométhane avec du zinc : Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, 22, 757.
124. Premiers exemples de transformations sélectives impliquant des radicaux acycliques : (a) Hart, D. J.; Huang, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3749. (b) Crich, D.; Davies, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 27, 4205.

-
125. Ouvrages concernant l'issue stéréochimique de radicaux substitués par un ester et un groupement alkoxy : (a) Guindon, Y.; Lavallée, J.-F.; Boisvert, L.; Chabot, C.; Delorme, D.; Yoakim, C.; Hall, D.; Lemieux, R.; Simoneau, B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 27. (b) Durkin, K.; Liotta, D.; Rancourt, J.; Lavallée, J.-F.; Boisvert, L.; Guindon, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4912. (c) Guindon, Y.; Slassi, A.; Rancourt, J.; Bantle, G.; Bencheqroun, M.; Murtagh, L.; Ghireo, E.; Jung, G. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 288.
126. Revue complète sur les effets dictant les états de transition impliqués dans les transferts d'hydrure (et d'allyle) sur des radicaux acycliques : Guindon, Y.; Jung, G.; Guérin, B.; Ogilvie, W. W. *Synlett* **1998**, 3, 213.
127. Revue sur l'effet allylique-1,3 : Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841.
128. Exemple de transformations démontrant l'importance de l'effet exocyclique : (a) Guindon, Y.; Yoakim, C.; Gorys, V.; Ogilvie, W. W.; Delorme, D.; Renaud, J.; Robinson, G.; Lavallée, J.-F.; Slassi, A.; Jung, G.; Rancourt, J.; Durkin, K.; Liotta, D. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1166. (b) Guindon, Y.; Faucher, A.-M.; Bourque, E.; Caron, V.; Jung, G.; Landry, S. R. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9276.
129. Investigation de modèles pour l'induction asymétrique-1,2 dans les réactions impliquant des α -alkoxy radicaux : (a) Hart, D. J.; Krishnamurthy, R. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4457. (b) Dakternieks, D.; Henry, D. J.; Schiesser, C. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 1665.
130. Revue complète s'attardant sur les effets stériques et électroniques influençant la diastéréosélectivité de radicaux acycliques : Smadja, W. *Synlett*, **1994**, 1.
131. Premier exemple de l'utilisation de magnésium comme acide de Lewis pour former un complexe bidentate afin de contrôler l'issue stéréochimique d'une

réaction radicalaire : Guindon, Y.; Lavallée, J.-F.; Llinas-Brunet, M.; Horner, G.; Rancourt, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9701.

132. L'importance de l'*effet endocyclique* a été démontrée avec une série d' α -bromo- β -alkoxyesters : Guindon, Y.; Rancourt, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6566.
133. Revue sur l'utilisation d'acides de Lewis dans les réactions radicalaires avec des radicaux acycliques : Guindon, Y.; Guérin, B.; Rancourt, J.; Chabot, C.; MacIntosh, N.; Ogilvie, W. W. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *1*, 89.
134. Pour plus de détails au sujet des preuves de structure, voir la référence 81.
135. Pour plus de détails au sujet des preuves de structure, voir la référence 82.
136. Importance des interactions *syn*-pentanes sur la conformation de la partie acyclique de la monensine : Smith, P. W.; Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7917.
137. Revue concernant le design conformationnel de chaînes ouvertes tels les polycétides : Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2054.
138. L'alcool a été préparé en quatre étapes à partir de l'ester de Roche (rendement global de 66 %) : voir référence 119.
139. L'aldéhyde a été préparé en trois étapes à partir de l'isopropaldéhyde (rendement global de 46 %) : voir matériel supplémentaire de la référence 98c.
140. Lors de l'étude de la réduction radicalaire du bromure ci-dessous, nous avons noté que l'impact de la stéréochimie en C2 avait une importance. Voir Karine Houde, Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, septembre 2001.



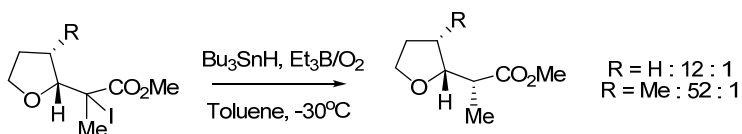
141. Communication sur la découverte de l'efficacité de $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ dans la réaction d'aldolisation avec les aldéhydes 2,3-*syn* : Brazeau, J.-F.; Guindon, Y. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2599.
142. Synthèse des seize motifs polypropionates par la séquence d'aldolisation et de réduction radicalaire : Brazeau, J.-F.; Mochirian, P.; Prévost, M.; Guindon, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 64.
143. Élaboration de nouveaux analogues de la discodermolide : Smith, A. B., III; Freeze, B. S. *Tetrahedron* **2008**, 64, 261.
144. Isolation de la salinomycine : Kinashi, H.; Otake, N.; Yonehara, H. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 49, 4955.
145. Étude sur la production, l'isolation et les propriétés biologiques de la salinomycine : Miyazaki, Y.; Shibuya, M.; Sugawara, H.; Kawaguchi, O.; Hirose, C.; Nagatsu, J.; Esumi, S. *J. Antibiotics* **1974**, 814.
146. Détermination de la structure de la narasine : Occolowitz, J. L.; Berg, D. H.; Debono, M.; Hamill, R. L. *Biomed. Mass Spect.* **1976**, 3, 272.
147. Étude sur la production, l'isolation et les propriétés biologiques de la narasine : Berg, D.H.; Hamill, R.L. *J. Antibiotics* **1978**, 1.

-
148. Étude des changements conformationnels par spectroscopie RMN des sels métalliques de la salinomycine et de la narasine : Ridell, F. G.; Thompson S. J. *Tetrahedron* **1991**, 47, 10109.
149. Revue complète sur les synthèses de polyéthers ionophores de 1978 à 2000 : Faul, M. M.; Huff, B. E.; *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2407.
150. Première synthèse de lasalocide A : Nakata, T.; Schmid, G.; Vranesic, B.; Okigawa, M.; Smith-Palmer, T.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2933.
151. Première synthèse de la salinomycine et de la narasine par Kishi : Kishi, Y.; Hatakeyama, S.; Lewis, M. D. *Front. Chem., Plenary Keynote Lect. IUPAC Congr., 28th*; Laidler, K. J., Ed; Pergamon: Oxford, U.K., **1982**; p 287.
152. La synthèse de la salinomycine par Yonemitsu a été décrite dans quatre publications consécutives : (a) Horita, K.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 1698. (b) Horita, K.; Nagato, S.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 1705. (c) Horita, K.; Oikawa, Y.; Nagato, S.; Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 1717. (d) Horita, K.; Nagato, S.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 1726.
153. Synthèse totale de la salinomycine par Kocienski : Kocienski, P. J.; Brown, R. C. D.; Pommier, A.; Procter, M.; Schmidt, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1998**, 1, 9.
154. Synthèse de l'hémisphère ouest de la salinomycine : Larossa, I.; Romea, P.; Urpì, F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 526.
155. Synthèse du fragment C1-C9 de la narasine : Tino, J. A.; Lewis, M. D.; Kishi, Y. *Heterocycles* **1987**, 25, 97.

-
156. Étude sur l'utilité des phosphonates pour générer des doubles liaisons : Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733.
157. Pour la préparation et l'utilité de ce réactif, voir : Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711.
158. Pour une revue générale sur les méthodes pour obtenir des composés optiquement actifs, principalement à partir du « pool chiral » : Crosby, J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4789.
159. Étude sur les lithiations réductives pour former des tétrahydropyranes via un radical anomérique : Cohen, T.; Lin, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1130.
160. Étude sur les stéréosélectivités obtenues dans les réactions d'aldolisation impliquant des énolates de titane : Evans, D.A; Rieger, D. L.; Bilodeau, M. T.; Urpi, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047.
161. Étude de l'impact des substituants de l'aldéhyde sur les stéréosélectivités obtenues dans les réactions d'aldolisation impliquant des énolates de titane : Evans, D. A; Dart, M. J.; Duffy, J. L; Rieger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9073.
162. Construction sélective de cycloéthers à l'aide de BiBr₃ : Evans, P. A.; Cui, J.; Gharpure, S. J.; Hinkle, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11456.
163. Plusieurs ouvrages ont rapporté que l'addition catalytique de base permettait la réduction de double liaison de façon chimiosélective en présence d'un éther benzylique. Pour un ouvrage discutant des effets des amines sur les hydrogénations : Czech, B. P.; Bartsch, R. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4076.

-
164. Approche pour la formation sélective de α -glycopyranosides via la formation d'un oxocarbénium : Lewis, M. D.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976.
165. Référence générale sur la spectroscopie RMN : Lambert, J. B.; Mazzola, E. P. *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: An Introduction to Principles, Applications, and Experimental Methods*, Pearson-Prentice Hall, **2003**.
166. Ceci respecte le postulat d'Hammond : Hammond, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 334.
167. François Godin, Mémoire M.Sc., Université de Montréal, 2009.
168. Les conditions expérimentales pour élaborer les acétals acétylés ont été développées à partir du protocole de Woerpel : Shenoy, S. R.; Smith, D. M.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8671.
169. L'utilité des énolates de titane de thiazolidinethione dans les aldolisations asymétriques : Crimmins, M. T.; Chaudhary, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 775.
170. Pour une étude des réactions de C-glycosidation avec le réactif thiazolidinethione : Larrosa, I.; Romea, P.; Urpì, F.; Balsells, D.; Vilarrasa, J.; Font-Bardia, M.; Solans, X. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4651.
171. Pour une revue complète de l'utilisation du crotylsilane chiral de Panek : (a) Masse, C. E.; Panek, J. S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1293. (b) Masse, C. E.; Panek, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1093.
172. Pour une étude des additions de crotylsilanes sur des oxoniums générés *in situ*: Panek, J. S.; Yang, M.; Xue, F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5790.

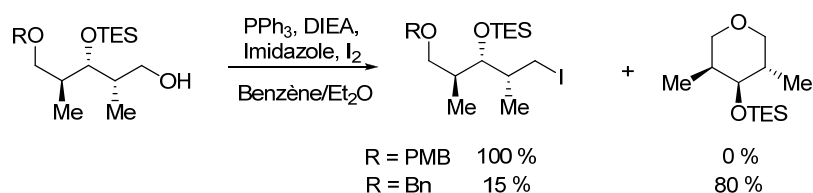
173. La synthèse de l'alcool propargylique dans la séquence de Panek utilise une réaction initiale impliquant un catalyseur de palladium dispendieux et relativement peu efficace : Panek, J. S.; Yang, M.; Solomon, J. S. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1003.
174. Procédure pour élaborer des alcools propargyliques à partir de l'alcyne : Jung, M. E.; Piizzi, G. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3911.
175. Pour la transformation d'esters γ -hydroxy- α,β -alkynoïque en γ -hydroxy- α,β -alkénoïque *trans* à l'aide de Red-Al : Meta, C. T.; Koide, K. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1785.
176. Pour une revue complète de la réaction de Claisen : Wipf, P. *Comp. Org. Syn.* **1991**, 5, 827.
177. Pour un mode opératoire de la réaction d'ozonolyse de double liaisons : Claus, R. E.; Schreiber, S. L. *Org. Syn.*, **1990**, 7, 168.
178. Nous avons étudié auparavant l'impact de méthyle sur des motifs cycliques de type tétrahydrofurane, voir référence 128b.



179. L'autre énantiomère de la narasine est illustré afin que l'approche par la face du dessous mène au produit 2,3-*anti*.
180. Développement de la méthodologie d'alkylation sélective à l'aide de la pseudoéphédrine : (a) Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; Gleason, J. L. *J. Am.*

Chem. Soc. **1994**, *116*, 9361. (b) Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinstry, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496.

181. Référence initiale utilisant ce mode opératoire pour transformer des alcools en iodure : Corey, E. J.; Pyne, S. G.; Su, W. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4883.
182. Un motif similaire a été préparé dans cet ouvrage : Walkup, R. D.; Kahl, J. D.; Kane R. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9113. Par contre, ces conditions mènent majoritairement au produit de cyclisation dans notre cas :



183. Une étude impliquant l'addition d'allyl- et énoilsilanes sur divers acétals cycliques à l'aide d'acides de Lewis : Holmes, C. P.; Barlett, P. A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 98.
184. Lewis, M. D. "The Total synthesis of narasin and salinomycin" Thèse de doctorat, Harvard University, 1983.
185. Référence initiale sur l'utilisation d'hydroxyde de palladium : Pearlman, W. M. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1663.
186. Méthodologie pour la synthèse d'amides de Weinreb à partir des esters en utilisant un réactif de Grignard comme base : Williams, J. M.; Jobson, R. B.; Yasuda, N.; Marchesini, G.; Dolling, U.-H.; Grabowski, E. J. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5461.

-
187. Pour les détails sur la synthèse de cet iodure : Garegg, P. J.; Samuelson, B. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2866.
188. L'alcool **3.142** a été synthétisé lors de l'approche pour la synthèse du fragment C1-C12 de la borrelidine : Vong, B. V.; Abraham, S.; Xiang, A. X.; Theodorakis, E. A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1617.
189. En 1973, Mosher a proposé une méthodologie permettant d'établir la stéréochimie absolue d'un alcool secondaire chiral : Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512.
190. (a) Pour une revue concernant les différentes méthodes RMN pour assigner une configuration absolue : Seco, J. M.; Quinoa, E.; Riguera, R. *Chem Rev.* **2004**, 104, 17. (b) Pour un protocole détaillé sur la formation et l'analyse des esters de Mosher : Hoye, T. R.; Jeffrey, C. S.; Shao, F. *Nature Protocols*, **2007**, 2, 2451.
191. Analyse des corrélations entre les déplacements chimiques en ^{13}C et des relations stéréochimiques d'acétonides dérivés de 1,3-diols : Rychnovsky, S. D.; Rogers, B.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3511.
192. Voir partie expérimentale dans l'approche pour la synthèse du fragment C9-C27 de l'aflastatine A : Evans, D. A.; Trenkle, W. C.; Zhang, J.; Burch, J. D. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3335.
193. Utilisation d'un réactif d'hydruure d'étain chiral afin d'effectuer des réductions radicalaires énantiosélectives : Nanni, D.; Curran, D. P. *Tetrahedron : Asym.* **1991**, 8, 2417.

-
194. Influence de la fonctionnalité β -oxy-radicaux : Giese, B.; Bulliard, M.; Dickhart, J.; Hilbach, R.; Hassler, C.; Hoffmann, U.; Hinzen, B.; Senn, M. *Synlett* **1991**, 117.
195. Isolation de la brasilinolide : Komatsu, K.; Tsuda, M.; Tanaka, Y.; Mikami, Y.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1535.
196. Synthèse de la chaîne polypropionate de la streptovaricine U : Sarabia, F.; Sánchez-Ruiz, A.; Martín-Ortiz, L.; García-Castro, M.; Chamaa, S. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 5091.
197. Réactions de méthoxybromination sur des alcènes avec le brome et un sel d'argent : Vishwakarma, L. C.; Walia, J. S. *J. Indian Chem. Soc.* **1976**, 53, 156.
198. Étude sur la déshydratation de β -hydroxycétones en leur composés α,β -insaturés correspondants : Bartoli, G. ; Bellucci, D. C.; Marcantoni, E.; Petrini, M.; Sambri, L.; Torregiani, E. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1791.
199. Pour la préparation de la *N*-bromosaccharine à partir de la saccharine : Zajc, B. *Synthetic Commun.* **1999**, 29, 1779.
200. Bromination d'alcène à l'aide de la *N*-bromosaccharine : Urankar, D.; Rutar, I.; Modéc, B.; Dolenc, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2349.
201. Rancourt, Jean, Rapport de stage post-doctoral, Université de Montréal, septembre 1992.
202. Afin de comparer la grosseur stérique de substituant, les « A values » sont souvent évoqués. Ces derniers correspondent à la différence d'énergie libre entre un substituant axial et équatorial sur un cyclohexane. Cette valeur correspond à 0.7-

0.75 pour OMe, 1.4-2.1 pour NR₂ et 1.8 pour CH₃. Voir Boger, D. L. *Modern Organic Synthesis*, Rush Press, San Diego, **1999**.

203. Nous avons observé dans certains cas que l'isomère-*Z* est plus stable que l'isomère-*E* démontrant ainsi l'importance stérique de l'effet allylique-1,2 : Denissova, I.; Maretti, L.; Wilkes, B. C.; Scaino, J. C.; Guindon, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2438.
204. Des études RPE, en collaboration avec l'équipe de Pr. Giese, ont permis d'établir que l'angle entre le proton en C3 et le plan de l'ester avec **4.17** était de 34°. Voir Giese, B.; Damm, F.; Zeitz, H.-G.; Rancourt, J.; Guindon, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5885.
205. Cette technique peut également être désignée par l'expression *résonance de spin électronique* (RSE) (en anglais *ESR* pour *electron spin resonance*), car les interactions entre les spins présents ne se limitent pas nécessairement à des interactions paramagnétiques, mais peuvent être, surtout dans des composés magnétiquement concentrés, ferromagnétiques, ferrimagnétiques ou antiferromagnétiques. Ceci dit, la plupart des applications utilisant cette technique concerne des espèces paramagnétiques, d'où l'usage plus fréquent de RPE au lieu de RSE.
206. Pour plus d'information sur la RPE : Weil, J. A.; Bolton, J. R., Wertz, J. E. *Electron Paramagnetic Resonance: Elementary Theory and Practical Applications*; 2e éd.; Wiley-Interscience, New York, **2001**.
207. Pour davantage d'informations sur les constantes de couplage en RPE : Gerson, F.; Huber, W. *Electron Spin Resonance Spectroscopy of Organic Radicals*; VCH: Weinheim, **2003**.

-
208. Étude de la diastéréosélectivité impliquée dans les réductions d' α -alkoxycétones à l'aide d'hydrure d'étain et d'un additif : Shibata, I.; Yoshida, T.; Kawakami, T.; Baba, A.; Matsuda, H. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 4049.
209. Pour deux articles de revue concernant l'utilisation de ce réactif, voir : (a) Chatgililoglu, C. In *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 1; Renaud, P.; Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2001**, 28–49. (b) Brazeau, J.-F. *Synlett* **2007**, 12, 1972.
210. Formation sélective d'énolates en conditions cinétiques en comparant les effets stériques et électroniques : Xie, L.; Isenberger, K. M.; Held, G.; Dahl, L. M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7516.
211. Les produits obtenus ont déjà été rapportés dans la littérature.
Pour l'isomère 2,3-*anti* **4.43** : Marwhald, R.; Schetter, B. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 281.
Pour l'isomère 2,3-*syn* **4.44** : Vicario, J.L.; Badia, D.; Dominguez, E.; Rodriguez, M.; Corriolo, L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3754.
212. Préparation de diverses α -bromocétones à partir d'esters via l'addition d'un cuprate : Barluenga, J.; Llavona, L.; Yus, M.; Concellón, J. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, 2890.
213. Article sur les réactions d'aldolisations impliquant des énolates trichlorosilylés catalysées par des phosphoramides chirales : Denmark, S. E.; Fujimori, S.; Pham, S. M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10823.
214. Réaction d'aldolisation impliquant des énolates de titane sur divers aldéhydes : Solsona, J. G.; Nebot, J.; Romea, P.; Urpi, F. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6533.

-
215. Référence générale sur la manipulation de composés sensibles à l'air. Shriver, D. F.; Drezdon, M. A. *The manipulation of air-sensitive compounds*; 2e éd.; Wiley-Interscience, New York, **1986**.
216. Procédure pour préparer le réactif TBSOTf : Corey, E. J.; Cho, H.; Rücker, C.; Hua, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3455.
217. Procédure pour préparer le réactif Et₂BOTf : Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3099.
218. Procédure pour préparer le réactif 2,2-trichloroacétimide de para-méthoxybenzyle : Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4139.
219. Ouvrage sur les spécificités reliées à la chromatographie éclair : Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.

Annexes

Liste des annexes

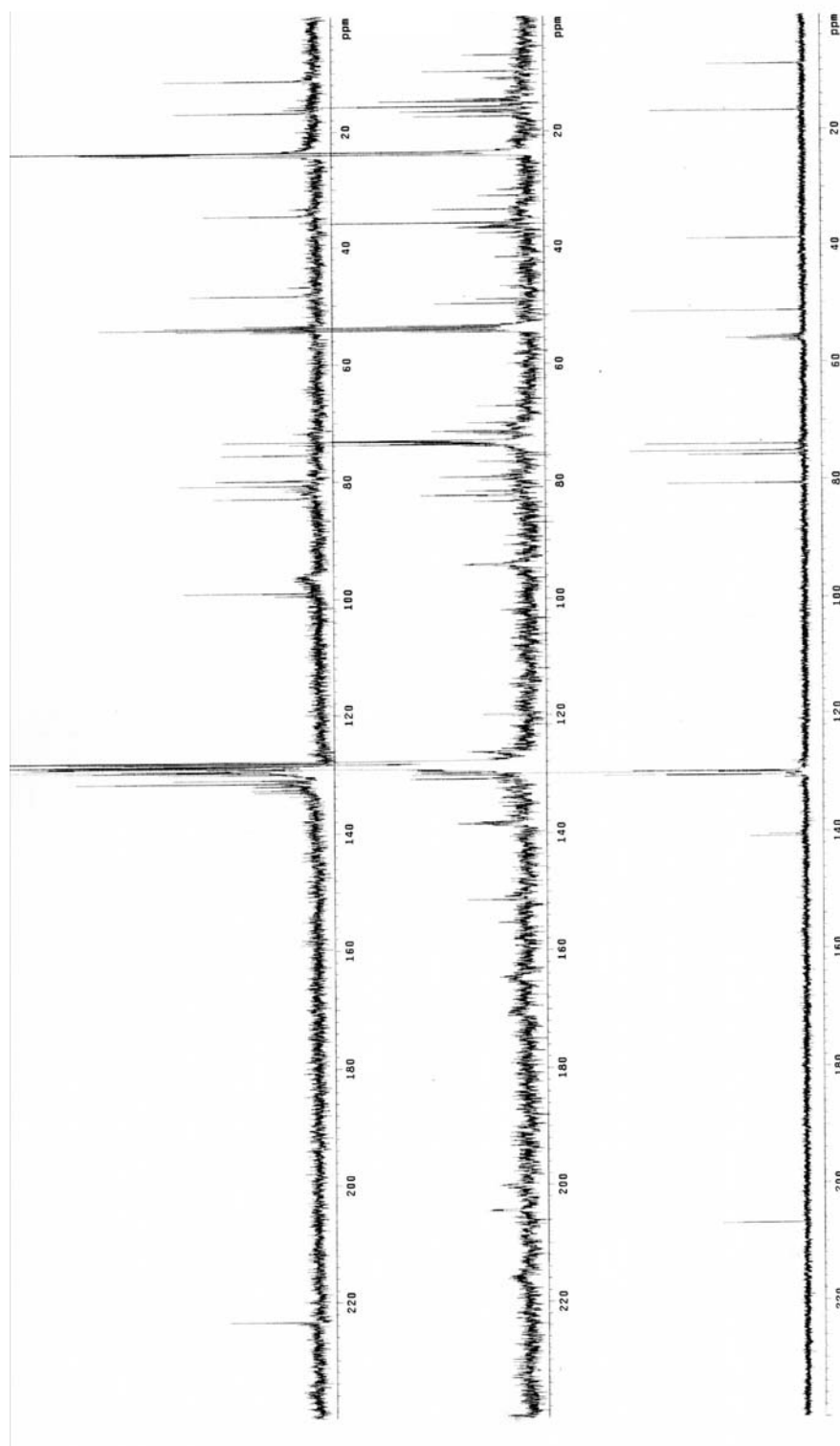
Annexe 1 :	Spectres RMN de l'aldéhyde 2.10 (a), de l'aldéhyde 2.10 + 1.0 équivalent de $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ (b) et de l'aldéhyde 2.10 + 2.5 équivalent de $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ (c).	IV
Annexe 2 :	Caractérisations des composés pertinents et nouveaux	
	Chapter 2. Procedure and characterizations	VI
	Chapter 3. Procedure and characterizations	LXVI
	Chapter 4. Procedure and characterizations	CXXIII
Annexe 3 :	Preuves de structures à l'aide des esters de Mosher	CXXXVIII
Annexe 4 :	Spectres RPE des substrats 4.16 et 4.17	CXLI

Annexe 1

Spectres RMN ^{13}C à basse température

- (a) Aldéhyde **2.10**
- (b) Aldéhyde **2.10** + 1.0 équivalent de $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$
- (c) Aldéhyde **2.10** + 2.5 équivalent de $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$

(c) Ald. **2.10** + 2.5 equiv. $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$ (b) Ald. **2.10** + 1.0 equiv. $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$ (a) Ald. **2.10**



Annexe 2

Caractérisations des composés nouveaux et pertinents

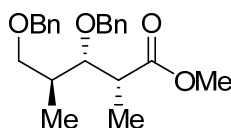
Chapter 2

Reproduced in part with permission from:

Guindon, Y.; Brazeau, J.-F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2559 (Copyright 2004, American Chemical Society)

Brazeau, J.-F., Mochirian, P.; Prévost, M.; Guindon, Y. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 64 (Copyright 2009, American Chemical Society)

(±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-3,5-Bis-benzyloxy-2,4-dimethylpentanoic acid methyl ester



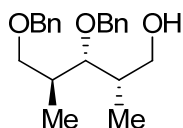
Compound 2.8. To a cold (0°C) solution of hydroxyester **1.105**.¹ (532 mg, 2 mmol) in dry CH₂Cl₂ / cyclohexane (13 mL / 7 mL respectively), BnOC=NHCCl₃ (560 µl, 3 mmol) and TfOH (18 µl, 0.1 mmol) were added. The mixture was stirred overnight at 0°C before quenching with a saturated aqueous solution of NaHCO₃. After the aqueous layer was extracted with ether, the organic layers were combined and successively washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and brine. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 10 % EtOAc-hexane to give the desired compound **2.8** (610 mg, yield = 90 %).

Yellowish oil; *R_f* 0.25 (EtOAc:Hexanes, 10:90); **IR** (neat) ν_{\max} 1734 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.24 (m, 10H), 4.49 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.43 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 4.0, 4.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.56-3.48 (m, 2H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 176.2, 138.92, 138.88, 129.2, 128.7, 128.6, 128.4,

1. For the preparation of alcohol **1.105** : Guindon, Y.; Houde, K.; Prévost, M.; Cardinal-David, B.; Landry, S. R.; Daoust, B.; Bencheqroun, M.; Guérin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8496.

127.9, 127.8, 82.0, 74.5, 73.4, 72.3, 51.9, 41.8, 37.4, 15.1, 10.6. **MS** (ES) : 325.2 (9), 182.1 (13), 181.1 (100), 159.1 (15), 145.1 (16); **HRMS** calcd for $C_{22}H_{29}O_4$ $[M+H]^+$: 355.1909, found : 355.1910 (-0.4 ppm).

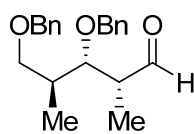
(±)-(2*S*,3*R*,4*S*)-3,5-Bis-benzyloxy-2,4-dimethylpentan-1-ol



Compound 2.9. To a cold (0°C) solution of ester **2.8** (603 mg, 1.7 mmol) in dry THF (17 mL), $LiAlH_4$ (2.0 mL, 1.0 M in THF) was added dropwise. The resulting solution was stirred at room temperature until the ester was completely consumed, as determined by TLC. The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 60 % EtOAc-hexane to give the desired compound **2.9** (548 mg, yield = 98 %).

Colorless oil: R_f 0.32 (EtOAc:Hexanes, 60:40); **IR** (neat) $\nu_{max} = 3427\text{ cm}^{-1}$; **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.25 (m, 10H), 4.56 (s, 2 H), 4.51 (s, 2H), 3.61-3.55 (m, 5H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.74 (bs, 1H), 1.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 139.1, 138.8, 128.7, 128.6, 128.6, 127.9, 127.8, 81.3, 74.5, 73.4, 72.8, 66.6, 37.7, 36.9, 15.2, 10.8. **MS** (FAB): 329.2 (48), 181.1 (100), 113.0 (51). **HRMS** calcd for $C_{21}H_{29}O_3$ $[M+H]^+$: 329.2117, found : 329.2115 (0.3 ppm).

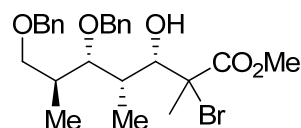
(±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-3,5-Bis-benzyloxy-2,4-dimethylpentanal



Compound 2.10. To a cold (-78°C) solution of oxalyl chloride (190 μ l, 2.16 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL), dimethyl sulfoxide (260 μ l, 3.65 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred for 10 min at -78°C, treated with a solution of alcohol **2.9** (548 mg, 1.66 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL) and stirred for an additional 30 minutes at -78 °C, before the addition of dry Et₃N (1.16 mL, 8.3 mmol). The reaction mixture was kept at -78 °C for 60 minutes and treated with an aqueous solution of NH₄Cl. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with ether. The organic layers were combined and successively washed with saturated aqueous solutions of NaHCO₃ and brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated to give the desired compound that was used directly without any further purification (545 mg, yield = 98 %).

Colorless oil; *R_f* 0.29 (EtOAc:Hexanes, 20:80); **IR** (neat) ν_{max} = 1723 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H), 7.39-7.22 (m, 10H), 4.49 (s, 2 H), 4.42 (s, 2H), 3.99 (dd, *J* = 3.1, 8.4 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 4.9, 9.0 Hz, 1H) 3.54 (dd, *J* = 4.9, 9.0 Hz, 1H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 204.8, 138.7, 138.4, 128.6, 128.6, 127.9, 127.8, 79.2, 73.9, 73.3, 72.1, 49.2, 37.0, 14.9, 7.8.

(±)-(3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-5,7-Bis-benzyloxy-2-bromo-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoic acid methyl ester

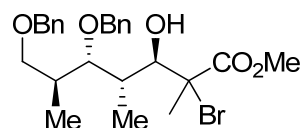


Compound 2.11. To a cold (-78 °C) solution of aldehyde **2.10** (194 mg, 0.60 mmol) in dry CH₂Cl₂ (6 mL), bromoenoxysilane **1.100** (220 μ l, 1.2 mmol) was added. The mixture was stirred for 1 min at -78 °C, treated slowly with BF₃·OEt (61 μ l, 0.66 mmol) and stirred for 1 hour until the aldehyde was completely consumed, as determined by TLC. The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH₄Cl and Et₂O. The organic layer was separated, successively washed with a

saturated aqueous solution of NaHCO_3 and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 20 % EtOAc-hexane to give the desired compound **2.11** (261 mg, yield = 88 %). The ratio of 2,3-bromides was found to be >20 : 1 on the basis of NMR data.

Colorless oil; R_f 0.19 (EtOAc:Hexanes, 20:80); **IR** (neat) ν_{max} = 3459, 1737 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.27 (m, 10H), 4.64 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.59-3.47 (m, 3H), 2.79 (bs, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 0.97 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 7.0 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.4, 138.7, 128.7, 128.6, 128.0, 128.0, 127.9, 127.8, 86.4, 78.2, 74.7, 73.4, 72.4, 67.0, 53.4, 36.9, 36.6, 23.9, 15.6, 8.3; **MS** (FAB) 494.9 ($\text{M}+\text{H}$, 54), 492.9 (48), 277.0 (34), 181.1 (56), 154.0 (100), 136.0 (78); **HRMS** calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{BrO}_5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 493.1590, found : 493.1563 (5.4 ppm).

(±)-(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5,7-Bis-benzyloxy-2-bromo-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoic acid methyl ester



Compound 2.12. To a cold (-78 °C) solution of aldehyde **2.10** (326 mg, 1.0 mmol) in dry CH_2Cl_2 (10 mL), a freshly prepared solution $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})^2$ (2.5 mL, 0.8 M in dry CH_2Cl_2) was added slowly. The mixture was stirred for 15 min at -78 °C and treated with bromoenoxysilane **1.100** (370 μl , 2.0 mmol). The resulting solution was stirred -78 °C until the aldehyde was completely consumed, as determined by TLC. The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated. The residue was purified

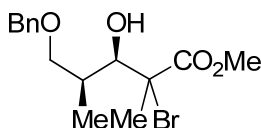
2. For the preparation of $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$: Solsona, J.G.; Romea, P.D.; Urpý, F.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 519.

by flash chromatography on silica gel using 20 % EtOAc-hexane to give the desired 3,4-*anti* compounds **2.12** (380 mg, yield = 77 %). The ratio of 2,3-bromides was found to be 4 : 1 on the basis of NMR data.

Less polar diastereoisomer : Colorless oil; R_f 0.19 (EtOAc:Hexanes, 20:80); **IR** (neat) ν_{\max} = 3499, 1742 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.26 (m, 10H), 4.63 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.25 (dd, J = 2.9, 9.1 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.58-3.54 (m, 2H), 2.64 (d, 1H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.89-1.77 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 7.3 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 138.9, 138.6, 128.8, 128.4, 128.3, 127.7, 127.6, 127.5, 127.5, 80.4, 76.7, 74.9, 74.5, 73.1, 69.7, 52.8, 38.5, 36.8, 20.7, 14.8, 9.2; **MS** (FAB) : 494.9 (M+H, 52), 492.9 (46), 277.0 (31), 181.1 (50), 154.0 (100), 136.0 (72); **HRMS** calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{BrO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 493.1590, found : 493.1573 (3.4 ppm).

More polar diastereoisomer : Colorless oil, R_f 0.14 (EtOAc:Hexanes, 20:80); **IR** (neat) ν_{\max} = 3552, 1738 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.26 (m, 10H), 4.63 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.63-3.53 (m, 2H), 2.96 (bs, 1H), 2.18-2.04 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.04 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 7.2 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 138.9, 128.6, 128.2, 127.9, 127.8, 127.8, 81.4, 73.7, 73.4, 72.9, 67.9, 59.3, 53.4, 40.0, 36.8, 26.7, 15.3, 12.3; **MS** (FAB) : 494.9 (M+H, 35), 492.9 (43), 181.1 (33), 154.0 (100), 137.0 (76); **HRMS** calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{BrO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 493.1590, found : 493.1590 (-1.7 ppm).

(±)-(3*R*,4*S*)-methyl-5-(benzyloxy)-2-bromo-3-hydroxy-2,4-dimethylpentanoate



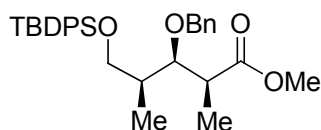
Compound 2.26. The same procedure for compound **2.11** was used starting with aldehyde **1.20** (4.46 g, 25 mmol). The ratio of 3,4-diastereoisomers was found to be 4 :

1 favoring the *syn* products on the basis of NMR data. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 15 % EtOAc-hexane to give diastereoisomer **2.26a** (minor 3,4-*syn*) in a yield of 27% (2.32 g). The mixture of diastereoisomer (major 3,4-*syn* **2.26b** + 3,4-*anti*-diastereoisomer **1.102**) was purified again by flash chromatography on silica gel using 6/3/1 (CHCl₃/hexane/Et₂O) to give pure diastereoisomer **2.26b** in a yield of 45% (3.87 g).

Less polar diastereoisomer : colorless oil, *R_f* 0.37 (hexanes:EtOAc, 80:20); **IR** (neat) ν_{\max} = 3529, 2950, 1734, 1452, 1262 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.28 (m, 5H), 4.48 (s, 2H), 4.27 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.44 (dd, *J* = 7.6, 9.0 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J* = 5.1, 9.1 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 138.2, 128.5, 127.7, 127.6, 76.9, 74.4, 73.1, 68.6, 53.2, 35.8, 23.6, 12.3; **MS** (ESI) *m/z* 345.1 (M+H, 100), 239.0 (24), 175.1 (50); **HRMS** calcd for C₁₅H₂₂O₄Br [M+H]⁺ : 345.0701, found: 345.0708 (3.4 ppm).

More polar diastereoisomer : colorless oil, *R_f* 0.27 (hexanes:EtOAc, 70:30); **IR** (neat) ν_{\max} = 3508, 3030, 2950, 2860, 1739, 1453, 1260 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.26 (m, 5H), 4.49 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.51 (dd, *J* = 2.3, 6.4 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 3.8, 5.1 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.43-2.36 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 0.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 172.1, 138.5, 128.6, 127.9, 127.8, 76.4, 75.3, 73.4, 63.4, 53.6, 34.4, 24.3, 11.3; **MS** (ESI) *m/z* 345.1 (M+H, 100), 237.1 (18), 175.1 (36); **HRMS** calcd for C₁₅H₂₂O₄Br [M+H]⁺ : 345.0701, found: 345.0708 (3.5 ppm).

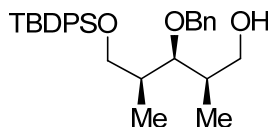
(±)-(2*S*,3*R*,4*S*)-methyl-3-(benzyloxy)-5-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-2,4-dimethylpentanoate



Compound 2.28. The same procedure for compound **2.8** for benzylation was used starting with alcohol **1.107** (330 mg, 0.78 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 10% EtOAc-hexane to give the desired compound (318 mg, yield = 81 %).

Colorless oil, R_f 0.26 (hexanes:EtOAc, 90:10); **IR** (neat) ν_{\max} = 3070, 2932, 1736, 1437, 1112 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69-7.66 (m, 4H), 7.47-7.26 (m, 11H), 4.61 (s, 2H), 4.48 (dd, J = 4.2, 7.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.54 (dd, J = 5.7, 10.2 Hz, 1H), 2.84-2.77 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.28 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.10 (s, 9H), 0.93 (d, J = 7.0 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 176.0, 139.0, 135.9, 135.8, 133.9, 133.8, 129.9, 127.9, 127.8, 127.7, 80.8, 75.1, 66.4, 51.9, 43.2, 39.5, 27.1, 19.5, 13.4, 11.7; **MS (EI)** m/z 504.2 (M+H, 15), 447.2 (100), 279.1 (65).

(±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-3-(benzyloxy)-5-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-2,4-dimethylpentan-1-ol

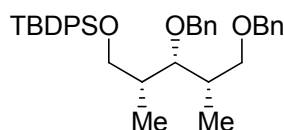


Compound 2.29. The same procedure for compound **2.9** was used starting with ester **2.28** (318 mg, 0.63 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 20 % EtOAc-hexane to give the desired compound **2.29** (273 mg, yield = 91 %).

Colorless oil, R_f 0.21 (hexanes:EtOAc, 80:20); **IR** (neat) ν_{\max} = 3426, 3070, 2960, 1455 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.67 (m, 4H), 7.46-7.26 (m, 11H), 4.61 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.71 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 3.67-3.54 (m, 2H), 3.58-3.54 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.10 (s, 9H), 1.02 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 7.0 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 138.8, 135.7, 133.8, 129.7, 128.4, 127.7, 127.6, 127.5, 81.2, 74.3, 66.7, 66.3, 38.1, 38.0, 26.9, 19.3, 12.6, 12.4; **MS**

(ESI) m/z 477.3 (M+H, 10), 341.2 (100), 251.1 (65); **HRMS** calcd for $C_{30}H_{40}O_3Si$ $[M]^+$: 476.2747, found: 476.2749 (-0.5 ppm).

(±)-((2*R*,3*R*,4*S*)-3,5-Bis-benzyloxy-2,4-dimethylpentyloxy)-*tert*-butyldiphenylsilane



Compound 2.31. To a cold (0°C) solution of hydroxyester **1.107**³ (3.30 g, 7.8 mmol) in dry toluene (80 mL), DIBAL-H (39 mL, 1.0 M in toluene) was added. The resulting solution was stirred until the ester was completely consumed, as determined by TLC. The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated.

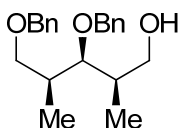
The crude residue (1.00 g, 2.5 mmol) was dissolved in dry DMF (25 mL), cooled to 0°C and treated with $BnBr$ (1.20 mL, 10 mmol) followed by NaH (370 mg, 65% in oil, 10 mmol). The resulting solution was stirred until the alcohol was completely consumed, as determined by TLC. The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 10 % $EtOAc$ -hexane to give the desired compound **2.31** (1.07 g, yield = 76 %).

Yellowish oil; R_f 0.45 ($EtOAc$:Hexanes, 10:90); **IR** (neat) ν_{max} = 1110 cm^{-1} ; **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (m, 3H), 7.46-7.24 (m, 17H), 4.57 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 5.3 Hz, 1 H), 3.62 (dd, J = 4.0, 6.0 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 4.0, 6.0 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 2.3, 6.63 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 3.9, 6.0 Hz, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.09 (s, 9H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 6H); **^{13}C NMR**

3. For the preparation of ester **1.106** and **1.107** : Guindon, Y.; Prévost, M.; Mochirian, P.; Guérin, B. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1019.

(100.6 MHz, CDCl₃) δ 139.6, 138.9, 135.9, 134.1, 129.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.1, 127.9, 127.8, 127.7, 127.5, 80.7, 75.0, 73.6, 73.3, 66.7, 39.0, 36.8, 27.2, 19.6, 13.0, 12.9; **MS** (FAB) : 567.8 (M+H, 26), 291.1 (42), 199.1 (56), 181.2 (54), 137.0 (53), 135.1 (100). **HRMS** calcd for C₃₇H₄₇O₃Si [M+H]⁺ : 567.3289, found : 567.3288 (0.1 ppm).

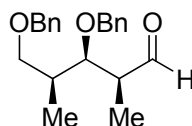
(±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-3,5-Bis-benzyloxy-2,4-dimethylpentan-1-ol



Compound 2.32. To a solution of silyl ether **2.31** (1.42 g, 2.5 mmol) in dry THF (25 mL), TBAF (5.0 mL, 1.0 M in THF) was added. The resulting solution was stirred until the silyl ether was completely consumed, as determined by TLC. The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH₄Cl and Et₂O. The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and brine, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 60 % EtOAc-hexane to give the desired compound **2.32** (760 mg, yield = 91 %).

Colorless oil; *R_f* 0.31 (EtOAc : Hexane, 60:40); **IR** (neat) ν_{max} = 3427 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.26 (m, 10H), 4.61 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.494 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.492 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.54 (dd, *J* = 4.5, 5.5 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 2.0, 7.0 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J* = 3.3, 5.8 Hz, 1H), 2.22 (bs, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 139.1, 138.7, 128.6, 128.6, 128.0, 127.9, 127.8, 81.4, 74.6, 73.4, 73.3, 66.3, 38.4, 36.2, 13.1, 12.8; **MS** (ES) : 329.2 (M+H, 12), 181.1 (100), 143.1 (35), 113.0 (19); **HRMS** calcd for C₂₁H₂₉O₃ [M+H]⁺ : 329.2117, found : 329.2115 (0.3 ppm).

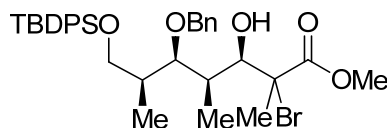
(±)-(2*S*,3*R*,4*S*)-3,5-Bis-benzyloxy-2,4-dimethylpentanal



Compound 2.33. The same procedure for compound **2.10** for oxidation (Swern) was used starting with alcohol **2.32** (750 mg, 2.28 mmol). The residue was used directly without any purification (713 mg, yield = 96 %).

Colorless oil; R_f 0.28 (EtOAc:Hexane, 20:80); **IR** (neat) $\nu_{\max} = 1722 \text{ cm}^{-1}$; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 9.81 (s, 1H), 7.39-7.26 (m, 10H), 4.56 (d, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.53 (d, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.01 (dd, $J = 7.1, 9.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.43 (dd, $J = 5.1, 9.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.38 (dd, $J = 5.1, 9.3 \text{ Hz}$), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H), 1.03 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H); **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 204.7, 138.6, 138.5, 128.7, 128.6, 127.9, 79.4, 74.1, 73.3, 73.0, 49.8, 37.0, 12.9, 9.6.

(±)-(3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-methyl 5-(benzyloxy)-2-bromo-7-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoate



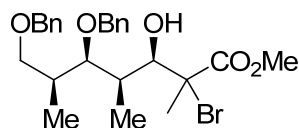
Compound 2.34. To a solution of alcohol **2.29** (300 mg, 0.63 mmol) in CH_2Cl_2 (6.5 mL) under argon, Dess-Martin periodinane (347 mg, 0.78 mmol) and NaHCO_3 (530 mg, 6.3 mmol) were added. After stirring for 3 h at r.t., the reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of sodium thiosulfate and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and

brine, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated *in vacuo* to give aldehyde **2.30**. The residue was used directly in the without further purification.

To a cold (-78 °C) solution of aldehyde **2.30** (300 mg, 0.63 mmol) in dry CH₂Cl₂ (6.3 mL), the bromoenoxysilane **1.100** (235 µl, 1.26 mmol) was added. The mixture was stirred for 1 min at -78 °C, treated slowly with BF₃·OEt (120 µl, 0.95 mmol) and stirred for 1 hour until the aldehyde was completely consumed, as determined by TLC. The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH₄Cl and Et₂O. The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and brine, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (hexanes:EtOAc, 90:10) on silica gel using to give 3,7-*syn* bromide **2.34** (323 mg, yield = 80 %). The ratio of 2,3-bromides was found to be >20 : 1 on the basis of NMR data.

Colorless oil, *R_f* 0.28 (hexanes:EtOAc, 90:10); **IR** (neat) ν_{\max} = 3508, 3030, 2950, 17359, 1453, 1260 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71-7.67 (m, 4H), 7.46-7.29 (m, 11H), 4.61 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.68 (dd, *J* = 3.8, 6.1 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 7.8, 10.0 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 5.9, 10.1 Hz, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.10 (s, 9H), 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 171.5, 139.0, 135.9, 134.0, 129.9, 128.6, 127.9, 127.8, 127.7, 83.3, 76.6, 74.8, 68.0, 67.1, 53.4, 38.5, 38.0, 27.2, 24.7, 19.5, 11.7, 9.7; **MS (ESI)** *m/z* 641.2 (M+H, 100), 277 (27); **HRMS** calcd for C₃₄H₄₆O₅SiBr [M+H]⁺: 641.2298, found: 641.2303 (1.6 ppm).

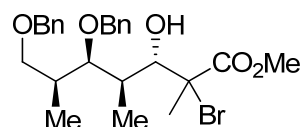
(±)-(3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-5,7-Bis-benzyloxy-2-bromo-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoic acid methyl ester



Compound 2.35. The same procedure for compound **2.11** for Mukaiyama aldolisation ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) was used starting with aldehyde **2.33** (398 mg, 1.22 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 20 % EtOAc-hexane to give the desired compound (535 mg, yield = 89 %). The ratio of 2,3-bromides was found to be >20 : 1 on the basis of NMR data.

Colorless oil; R_f 0.18 (EtOAc:Hexanes, 20:80); **IR** (neat) ν_{max} = 3411, 1739 cm^{-1} ; ^1H **NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.26 (m, 10H), 4.66 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.45-3.33 (m, 2H), 2.74 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.02 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ^{13}C **NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.5, 138.9, 138.6, 128.6, 127.9, 127.8, 83.8, 76.7, 74.8, 73.7, 73.3, 67.6, 53.4, 37.9, 36.3, 24.5, 12.4, 9.5; **MS** (FAB) 492.9 (10), 307.0 (34), 154.0 (100), 137.0 (72); **HRMS** calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{BrO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 493.1590, found : 493.1578 (2.4 ppm).

(±)-(3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-5,7-Bis-benzyloxy-2-bromo-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoic acid methyl ester



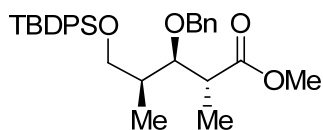
Compound 2.37. The same procedure for compound **2.12** for Mukaiyama aldolisation ($\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$) was used starting with aldehyde **2.33** (208 mg, 0.63 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 20 % EtOAc-hexane to give the desired 3,4-*anti* compounds (270 mg, yield = 87 %). The ratio of 2,3-bromides was found to be 3 : 1 on the basis of NMR data.

Less polar diastereoisomer : Colorless oil; R_f 0.20 (EtOAc:Hexanes, 20:80); **IR** (neat) ν_{max} = 3527, 1737 cm^{-1} ; ^1H **NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.26 (m, 10H), 4.64 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.27 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H),

3.93 (d, $J = 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.39-3.29 (m, 2H), 318 (bs, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.93-1.87 (m, 1H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 138.9, 138.7, 128.6, 128.0, 127.9, 127.8, 81.8, 75.9, 74.6, 73.7, 73.3, 69.2, 53.1, 39.5, 36.8, 21.1, 14.4, 11.0; MS (FAB) : 494.9 (46), 492.9 (51), 181.1 (44), 154.0 (100), 136.0 (76); HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{BrO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 493.1590: found : 493.1608 (-3.7 ppm).

More polar diastereoisomer : Colorless oil; R_f 0.15 (EtOAc:Hexanes, 20:80); IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 3533, 1737$ cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.26 (m, 10H), 4.65 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 5.0, 8.1$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 2.4, 4.9$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.36 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 138.6, 128.6, 128.0, 127.9, 127.9, 82.2, 78.1, 73.9, 73.7, 73.3, 67.3, 53.4, 39.8, 36.1, 26.1, 13.9, 13.5; MS (FAB) : 494.9 (74), 492.9 (79), 277.0 (49), 181.1 (69), 154.0 (100), 136.0 (79); HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{BrO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 493.1590, found : 493.1598 (-1.7 ppm).

(±)-(2*R*,3*R*,4*S*)-methyl-3-(benzyloxy)-5-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-2,4-dimethylpentanoate

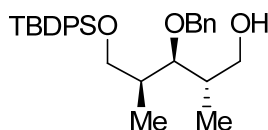


Compound 2.38. The same procedure for compound **2.8** for benzylation was used starting with ester **1.106**⁴ (100 mg, 0.23 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 10 % EtOAc-hexane to give the desired compound (89 mg, yield = 77 %).

Colorless oil, R_f 0.19 (hexanes:EtOAc, 90:10); IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 3070, 295, 1738, 1428$ cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.65 (m, 4H), 7.43-7.22 (m, 11H), 4.56 (s, 2H), 4.06 (dd, $J = 4.2, 7.0$ Hz, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.57 (dd, $J = 5.7,$

10.2 Hz, 1H), 2.81-2.73 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.10 (s, 9H), 0.81 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 176.7, 139.2, 135.9, 133.9, 129.9, 128.4, 127.9, 127.7, 127.5, 80.8, 75.0, 66.3, 51.9, 43.3, 37.5, 27.2, 19.5, 14.6, 9.9; **MS** (ESI) m/z 504 (M^+ , 20), 447 (100); **HRMS** calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$ [M] $^+$: 504.2687, found: 504.2696 (1.8 ppm).

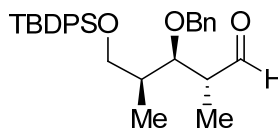
(\pm)-(2*S*,3*S*,4*S*)-3-(benzyloxy)-5-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-2,4-dimethylpentan-1-ol



Compound 2.39. To a cold (-78°C) solution of ester **2.38** (89 mg, 0.17 mmol) in dry THF (2 mL), DIBAL-H (680 μL , 1.0 M in hexane) was added dropwise. The resulting solution was stirred at -78°C until the ester was completely consumed, as determined by TLC. A saturated aqueous solution of potassium sodium tartrate (Rochelle salt) was carefully poured into the reaction mixture and ether was added. The mixture was stirred vigorously and warmed to r.t. over 2h. The organic layer was separated and successively washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and brine. The organic layer was dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 15 % EtOAc-hexane to give the desired compound **2.39** (69 mg, yield = 85 %).

Colorless oil, R_f 0.19 (hexanes:EtOAc, 80:20); **IR** (neat) ν_{max} = 3427, 3070, 2969, 1109 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66-7.64 (m, 4H), 7.47-7.29 (m, 11H), 4.65 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.72-3.58 (m, 5H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.08 (s, 9H), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) 0.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 138.6, 135.9, 133.9, 130.0, 128.7, 128.0, 127.9, 84.2, 75.4, 67.1, 66.7, 38.8, 38.1, 27.2, 19.5, 15.2, 10.8; **MS** (ESI) m/z 477.3 ($\text{M}+\text{H}$, 30), 341.1 (100), 251.1 (45); **HRMS** calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$ [M] $^+$: 476.2747, found: 476.2749 (-0.5 ppm).

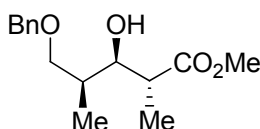
(±)-(2*R*,3*R*,4*S*)-3-(benzyloxy)-5-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-2,4-dimethylpentanal



Compound 2.40. The same procedure for compound **2.10** for oxidation (Swern) was used starting with **2.39** (69 mg, 0.14 mmol). The residue was used directly without any further purification (61 mg, yield = 91 %).

Colorless oil, R_f 0.34 (hexanes:EtOAc, 85:15); **IR** (neat) ν_{\max} = 3031, 2970, 2859, 1726 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 9.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.67-7.65 (m, 4H), 7.46-7.24 (m, 10H), 4.62 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 3.2, 8.0 Hz, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.61 (dd, J = 5.6, 10.2 Hz, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.12-1.08 (m, 10H), 1.06 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.9 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 205.1, 138.6, 135.9, 135.8, 133.8, 130.0, 128.6, 128.0, 127.8, 80.2, 74.7, 66.1, 49.6, 38.5, 27.2, 19.5, 11.6, 10.8.

(±)-(2*R*,3*R*,4*S*)-methyl-5-(benzyloxy)-3-hydroxy-2,4-dimethylpentanoate

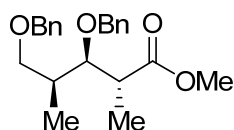


Compound 2.41. To a stirred solution of α -bromoesters **2.27** (4.35 g, 12.6 mmol) in dry CH_2Cl_2 (125 mL) at -78°C , $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (3.07 mL, 17.6 mmol) and Bu_2BOTf (16.4 mL, 1.0 M in CH_2Cl_2) were added. The mixture was stirred for 1h at the same temperature before treatment with Bu_3SnH (6.10 mL, 22.7 mmol) and Et_3B (2.5 mL, 1.0 M solution in hexane). The resulting suspension was stirred at -78°C , treated with 0.2 equiv. of Et_3B (2.5 mL) followed by air addition every 30 min until the reaction was judged complete by TLC (around 3 hours). 1,4-Dinitrobenzene (360 mg, 2.5 mmol) was then added to the mixture, which was stirred for an additional 15 min at -78°C . The reaction

mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated. The crude product was dissolved in ether (60 mL) and mixed vigorously for 2 hours with KF/Celite^4 (10 g) to eliminate tin residues. The reaction mixture was filtered on Celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure to a residue, which was exposed to H_2O_2 (30%, 19 mL in 63 mL of MeOH). After stirring for 2 hours at 0°C , the volatiles were removed *in vacuo* to a residue that was diluted in CH_2Cl_2 and was washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 20 % EtOAc-hexane to give the desired compound **2.41** (3.01 g, yield = 90 %).

Colorless oil, R_f 0.17 (hexanes:EtOAc, 80:20); **IR** (neat) ν_{max} = 3504, 3063, 2973, 1736, 1456 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.24 (m, 5H), 4.51 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.53 (dd, J = 1.2, 5.3 Hz, 1H), 3.04 (bs, 1H), 2.62 (qd, J = 7.1, 8.8 Hz, 1H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.12 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 7.0 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 177.0, 138.3, 128.6, 127.9, 127.8, 74.9, 74.7, 73.6, 52.0, 43.5, 35.2, 14.4, 10.0; **MS** (EI) m/z 267.1 ($\text{M}+\text{H}$, 100), 235.1 (80), 159.1 (18); **HRMS** calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 267.1596, found: 267.1596 (-0.1 ppm).

(±)-(2*R*,3*R*,4*S*)-methyl-3,5-bis(benzyloxy)-2,4-dimethylpentanoate



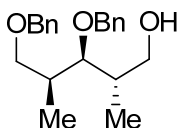
Compound 2.42. The same procedure for compound **2.8** for benzylation was used starting with alcohol **2.41** (2.80 g, 10.5 mmol). The residue was purified by flash

4. For the procedure : Ando, T., Yamawaki, J. *Chem. Lett.* **1979**, 45.

chromatography on silica gel using 10 % EtOAc-hexane to give the desired compound **2.42** (3.27 g, yield = 87 %).

Colorless oil, R_f 0.23 (hexanes:EtOAc, 90:10); **IR** (neat) ν_{\max} = 3087, 2973, 1737, 1455 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.22 (m, 10H), 4.54-4.44 (m, 4H), 3.94 (dd, J = 2.3, 9.7 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 5.8, 9.0 Hz, 1H), 2.78 (qd, J = 7.1, 9.7 Hz, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.11 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.9 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 176.6, 139.2, 138.6, 128.6, 128.5, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6, 81.2, 74.9, 73.3, 73.0, 51.9, 43.3, 35.3, 14.5, 10.4; **MS** (ESI) m/z 379.2 ($\text{M}+\text{Na}$, 100), 357.2 ($\text{M}+\text{H}$, 60), 249.2 (30); **HRMS** calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 379.1885, found: 379.1887 (0.4 ppm).

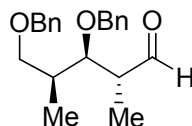
(±)-(2*S*,3*S*,4*S*)-3,5-bis(benzyloxy)-2,4-dimethylpentan-1-ol



Compound 2.43. The same procedure for compound **2.9** for reduction was used starting with ester **2.42** (2.92 g, 8.2 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 30 % EtOAc-hexane to give the desired compound (2.35 g, yield = 87 %).

Colorless oil, R_f 0.19 (hexanes:EtOAc, 3:1); **IR** (neat) ν_{\max} = 3442, 3087, 2966, 1454, 736, 698 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.29 (m, 10H), 4.59 (s, 2H), 4.53 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.69-3.61 (m, 3H), 3.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 5.7, 9.1 Hz, 1H), 2.47 (bs, 1H), 2.17-2.07 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.9 Hz, 3H) 0.93 (d, J = 7.0 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 138.7, 138.5, 129.2, 128.9, 128.7, 128.6, 128.0, 127.91, 127.89, 127.8, 83.8, 75.1, 73.4, 73.3, 66.9, 38.1, 36.3, 14.9, 11.2; **MS** (ESI) m/z 329.2 ($\text{M}+\text{H}$, 100), 181.1 (21); **HRMS** calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 329.2117, found: 329.2114 (-0.8 ppm).

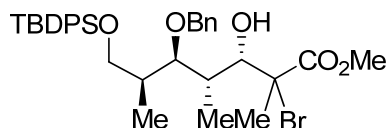
(±)-(2*R*,3*R*,4*S*)-3,5-bis(benzyloxy)-2,4-dimethylpentanal



Compound 2.44. The same procedure for compound **2.10** for oxidation (Swern) was used starting with **2.43** (1.90 g, 5.8 mmol). The residue was used directly without any further purification (1.85 g, yield = 98 %).

Colorless oil, *R_f* 0.32 (hexanes:EtOAc 80:20); **IR** (neat) ν_{max} = 3030, 2970, 2859, 1723, 1454, 737, 698 cm^{-1} ; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.75 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.37-7.25 (m, 10H), 4.55 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 3.8, 7.6 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 8.2, 9.0 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 5.3, 9.2 Hz, 1H), 2.72 (ddq, *J* = 2.3, 7.1, 7.1 Hz, 1H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 204.8, 138.6, 138.4, 128.6, 128.6, 128.0, 127.9, 127.8, 80.5, 74.4, 73.2, 72.6, 49.5, 36.3, 11.6, 11.3.

(±)-(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-methyl 5-(benzyloxy)-2-bromo-7-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoate

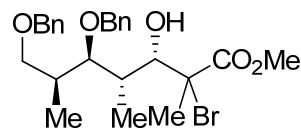


Compound 2.45. The same procedure for compound **2.11** for Mukaiyama aldolisation (BF₃·OEt₂) was used starting with aldehyde **2.40** (69 mg, 0.14 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 15 % EtOAc-hexane to give the desired 3,4-*syn* compounds (73 mg, yield = 81 %). A 3:1 mixture of 2,3-*syn*:2,3-*anti* was observed on the basis of NMR data.

Less polar diastereoisomer : colorless oil, R_f 0.27 (hexanes:EtOAc, 90:10); **IR** (neat) ν_{\max} = 3541, 3070, 2931, 1737 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69-7.67 (m, 4H), 7.46-7.30 (m, 11H), 4.66 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.73 (dd, J = 4.0, 6.7 Hz, 1H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.59 (dd, J = 5.4, 10.1 Hz, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.11 (s, 9H), 1.02 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.9 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 138.9, 135.8, 134.0, 129.92, 129.87, 128.6, 127.9, 82.9, 75.3, 74.2, 68.1, 66.7, 53.3, 37.9, 37.3, 27.2, 24.9, 19.5, 11.5, 11.4; **MS** (EI) m/z 641 (M+H, 10), 279 (35), 277 (32), 199 (65) 197 (75); **HRMS** calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{SiBr}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 641.2298, found: 641.2303 (-0.8 ppm).

More polar diastereoisomer : colorless oil, R_f 0.21 (hexanes:EtOAc, 90:10); **IR** (neat) ν_{\max} = 3534, 3070, 2954, 1740, 1454 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.67 (m, 4H), 7.46-7.30 (m, 11H), 4.67 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.08 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.28-2.24 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.11 (s, 9H), 1.01 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 7.0 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 172.1, 138.8, 135.8, 133.9, 129.8, 128.6, 128.0, 127.8, 84.0, 75.6, 74.8, 66.6, 63.7, 53.3, 38.2, 36.0, 27.1, 24.4, 19.5, 12.0, 11.9; **MS** (ESI) m/z 641.2 (M+H, 100), 457.1 (15), 277 (23); **HRMS** calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{SiBr}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 641.2298, found: 641.2298 (0.8 ppm).

(±)-(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-methyl-5,7-bis(benzyloxy)-2-bromo-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoate



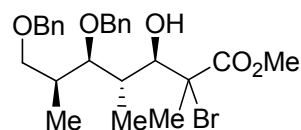
Compound 2.46. The same procedure for compound **2.11** for Mukaiyama aldolisation ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) was used starting with aldehyde **2.44** (900 mg, 2.75 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 15 % EtOAc-hexane to give the

desired compound (1.11 g, yield = 82 %). A 3:1 mixture of 2,3-*syn*:2,3-*anti* was observed on the basis of NMR data.

Less polar diastereoisomer : Colorless oil, R_f 0.29 (hexanes:EtOAc, 85:15) ; **IR** (neat) ν_{\max} = 3529, 3062, 2949, 1735, 1453, 1268 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.27 (m, 10H), 4.57 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (dd, J = 4.0, 7.0 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 7.6, 9.0 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 5.6, 9.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 0.99 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.9 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 138.9, 138.6, 128.6, 128.02, 127.97, 127.87, 127.8, 83.0, 75.4, 74.1, 73.5, 73.3, 68.1, 53.4, 37.3, 35.8, 25.0, 11.6, 11.5; **MS** (ESI) m/z 493 ($\text{M}+\text{H}$, 95), 475 (100), 369 (28), 277 (65); **HRMS** calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{BrO}_5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 493.1590, found: 493.1598 (1.7 ppm).

More polar diastereoisomer : Colorless oil, R_f 0.17 (hexanes:EtOAc, 85:15); **IR** (neat) ν_{\max} = 3529, 3062, 2949, 1735, 1453, 1267 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.26 (m, 10H), 4.62 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.43 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.61 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 3.50 (m, 2H), 2.90 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.02 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 7.0 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) 172.2, 138.8, 138.7, 128.65, 128.61, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 83.8, 75.6, 75.0, 73.34, 73.31, 63.8, 53.5, 36.1, 24.6, 12.2, 11.8; **MS** (ESI) m/z 493 ($\text{M}+\text{H}$, 100), 475 (90), 369 (28), 277 (55); **HRMS** calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{BrO}_5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 493.1590, found: 493.1590 (0.1 ppm).

(±)-(3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-methyl-5,7-bis(benzyloxy)-2-bromo-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoate



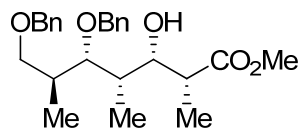
Compound 2.48. The same procedure for compound **2.12** for Mukaiyama aldolisation ($\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$) was used starting with aldehyde **2.44** (800 mg, 2.45 mmol). The residue

was purified by flash chromatography on silica gel using 20 % EtOAc-hexane to give the desired compound (870 mg, yield = 72 %). A 3:1 mixture of 2,3-diastereoisomers was observed on the basis of NMR data.

Less polar diastereoisomer : Colorless oil, R_f 0.25 (hexanes:EtOAc, 85:15); **IR** (neat) ν_{\max} = 3455, 2949, 1737, 1452, 1259 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.28 (m, 10H), 4.65 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.93 (bs, 1H), 3.82 (dd, J = 3.0, 6.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.37 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 2.16-2.09 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 0.95 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 7.2 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.5, 138.3, 138.1, 128.7, 128.4, 128.3, 127.8, 127.7, 127.6, 82.0, 75.8, 73.8, 73.5, 73.1, 67.2, 52.9, 39.5, 35.4, 21.2, 12.6, 11.9; **MS** (ESI) m/z 493 ($\text{M}+\text{H}$, 100), 475 (21), 345 (90), 323 (60); **HRMS** calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{BrO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 493.1590, found: 493.1583 (-1.2 ppm).

More polar diastereoisomer : Colorless oil, R_f 0.18 (hexanes:EtOAc, 85:15); **IR** (neat) ν_{\max} = 3437, 3030, 2933, 1743, 1453, 1256 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.28 (m, 10H), 4.64 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 4.1, 8.4 Hz, 1H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.41-3.33 (m, 2H), 2.20-2.12 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 0.97 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 7.0 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 138.4, 138.1, 128.7, 128.6, 128.1, 128.0, 127.9, 83.1, 74.3, 73.8, 73.4, 53.4, 40.7, 36.1, 36.0, 26.4, 14.7, 11.9, 11.8; **MS** (ESI) m/z 493 ($\text{M}+\text{H}$, 100), 345 (55); **HRMS** calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{BrO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 493.1590, found: 493.1596 (1.3 ppm).

(±)-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*) 5,7-Bis-benzyloxy-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoic acid methyl ester

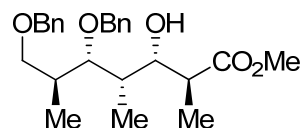


Compound 2.68. To a stirred solution of α -bromoesters **2.11** (88 mg, 0.18 mmol) in dry CH_2Cl_2 (2 mL) at -78°C , AlMe_3 (268 μL , 2.0 M in toluene) was added. The mixture was stirred for 1 h at the same temperature before treatment with Bu_3SnH (73 μL , 0.27 mmol) and Et_3B (36 μL , 1.0 M solution in hexane). The resulting suspension was stirred at -78°C , treated with 36 μL of Et_3B followed by air addition every 30 min until the reaction was judged complete by TLC (around 3 hours). 1,4-Dinitrobenzene (0.2 equiv.) was then added to the mixture, which was stirred for an additional 15 min at -78°C . The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated. The crude product was dissolved in ether (1 mL) and mixed vigorously for 2 hours with KF/Celite^5 (140 mg) to eliminate tin residues. The reaction mixture was filtered on Celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 25 % EtOAc -hexane to give the desired 2,3-*syn* compound **2.68** (63 mg, yield = 84 %). On the basis of NMR data, only one isomer was observed.

Colorless oil; R_f 0.33 (EtOAc :Hexanes, 1:3); **IR** (neat) ν_{max} 3514, 1737 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.26 (m, 10H), 4.62 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.50 (dd, J = 4.0, 9.0 Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.25 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 176.2, 138.6, 138.4, 128.7, 128.6, 127.9, 127.9, 84.6, 75.9, 74.1, 73.5, 72.4, 51.9, 43.6, 37.3, 36.9, 15.0, 13.6, 7.5; **MS** (FAB) 415.1 (M^+H , 100), 181.1 (35), 154.0 (29); **HRMS** calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_5$ [M^+H] $^+$: 415.2484, found: 415.2474 (2.6 ppm).

5. For the procedure : Ando, T., Yamawaki, J. *Chem. Lett.* **1979**, 45.

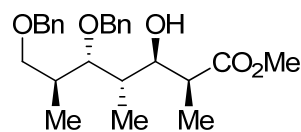
**(±)-(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*) 5,7-Bis-benzyloxy-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoic acid
methyl ester**



Compound 2.69. The same procedure for compound **2.41** for radical reduction (Bu_2BOTf) was used starting with bromides **2.11** (98 mg, 0.2 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 25 % EtOAc-hexane to give the desired 2,3-*anti* compound (74 mg, yield = 90 %). On the basis of NMR data, only one isomer was observed.

Colorless oil; R_f 0.21 (EtOAc:Hexanes, 1:3); **IR** (neat) ν_{max} = 3514, 1737 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.25 (m, 10H), 4.63 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (dd, J = 2.4, 6.6 Hz, 1H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.30 (bs, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 1H) 1.06 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 7.1 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 176.9, 138.6, 138.4, 128.7, 128.6, 127.9, 127.8, 85.3, 76.8, 74.3, 73.4, 72.3, 52.0, 43.6, 36.7, 36.1, 15.3, 14.3, 7.2; **MS** (FAB) 415.2 ($\text{M}+\text{H}$, 85), 199.2 (100), 181.1 (86), 154.1 (84), 136.0 (74); **HRMS** calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 415.2484 found : 415.2464 (5.1 ppm).

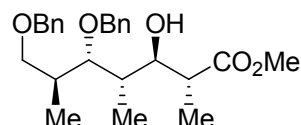
**(±)-(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*) 5,7-Bis-benzyloxy-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoic acid
methyl ester**



Compound 2.70. The same procedure for compound **2.68** for radical reduction (AlMe_3) was used starting with bromides **2.12** (27 mg, 0.06 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 30 % EtOAc-hexane to give the desired 2,3-*syn* compound (18 mg, yield = 83 %). On the basis of NMR data, only one isomer was observed.

Colorless oil; R_f 0.20 (EtOAc:Hexanes, 1:3); **IR** (neat) ν_{max} 3511, 1721 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.26 (m, 10H), 4.70 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.08 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 2.70 (qd, J = 2.7, 7.3 Hz, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.21 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.9 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 177.6, 139.3, 139.0, 128.6, 127.91, 127.87, 127.7, 127.7, 79.7, 74.5, 73.3, 73.1, 72.5, 52.1, 41.5, 37.3, 37.1, 15.1, 9.9, 9.6; **MS** (FAB) 415.1 ($\text{M}+\text{H}$, 100), 307.1 (26), 181.0 (50), 154.0 (52), 135.9 (36); **HRMS** calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 415.2484, found : 415.2480 (1.1 ppm).

(±)-(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*) 5,7-Bis-benzyloxy-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoic acid methyl ester

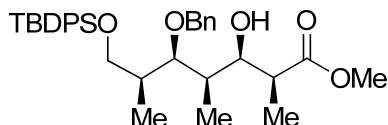


Compound 2.71. The same procedure for compound **2.41** for radical reduction (Bu_2BOTf) was used starting with bromides **2.12** (130 mg, 0.26 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 30 % EtOAc-hexane to give the desired 2,3-*anti* compound (96 mg, yield = 89 %). On the basis of NMR data, only one isomer was observed.

Colorless oil; R_f 0.20 (EtOAc : Hexane, 1: 3); **IR** (neat) ν_{max} = 3513, 1736 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.19 (m, 10H), 4.68 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.91 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (d, J = 4.8 Hz,

1H), 3.51 (bs, 1H), 3.03 (bs, 1H), 2.80 (qd, $J = 7.9, 3.8$ Hz, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 176.9, 139.4, 138.9, 128.6, 128.5, 127.9, 127.8, 127.6, 79.8, 76.2, 74.3, 73.4, 73.0, 51.9, 41.8, 39.2, 37.1, 15.8, 15.0, 10.7; HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 415.2484, found: 415.2479 (1.3 ppm).

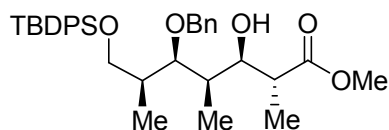
(±)-(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-methyl-5-(benzyloxy)-7-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoate



Compound 2.72. The same procedure for compound **2.68** for radical reduction (AlMe_3) was used starting with bromide **2.34** (37 mg, 0.06 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 10 % EtOAc-hexane to give the desired 2,3-*syn* compound (25 mg, yield = 77 %). On the basis of NMR data, only one isomer was observed.

Colorless oil, R_f 0.29 (hexanes:EtOAc, 90:10); IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 3489, 3070, 2958, 1735, 1458$ cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.69-7.67 (m, 4H), 7.46-7.37 (m, 6H), 7.33-7.28 (m, 5H), 4.62 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.71-3.58 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.68 (qd, $J = 7.0, 7.1$ Hz, 1H), 2.52 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.10 (s, 9H), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 175.9, 138.7, 135.9, 133.9, 129.9, 129.1, 128.6, 127.9, 127.8, 83.0, 76.9, 75.0, 74.5, 67.0, 51.8, 43.8, 39.0, 27.2, 19.5, 14.0, 12.1, 8.6; MS (ESI) m/z 563.3 ($\text{M}+\text{H}$, 100), 199.1 (15); HRMS calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{O}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 563.3193, found: 563.3194 (1.1 ppm).

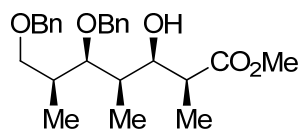
(±)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-methyl-5-(benzyloxy)-7-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoate



Compound 2.73. The same procedure for compound **2.41** for radical reduction (Bu_2BOTf) was used starting with bromide **2.34** (37 mg, 0.06 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 10 % EtOAc-hexane to give the desired 2,3-*anti* compound (22 mg, yield = 71 %). On the basis of NMR data, only one isomer was observed.

Colorless oil, R_f 0.22 (hexanes:EtOAc, 85:15); **IR** (neat) ν_{max} = 3491, 3069, 2958, 1735, 1410 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.69-7.67 (m, 4H), 7.45-7.36 (m, 6H), 7.33-7.26 (m, 5H), 4.62 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.84-3.79 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 2.88 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.65 (qd, J = 7.1, 7.3 Hz, 1H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.10-1.08 (m, 12H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.9 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ 177.0, 138.8, 135.9, 133.9, 129.9, 128.6, 127.9, 127.8, 127.7, 82.7, 76.9, 74.8, 66.9, 52.1, 43.8, 38.5, 37.3, 27.1, 19.5, 14.1, 11.6, 8.2; **MS** (ESI) m/z 563 ($\text{M}+\text{H}$, 100), 485 (15), 377 (10); **HRMS** calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{O}_5\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 563.3193, found: 563.3189 (0.3 ppm).

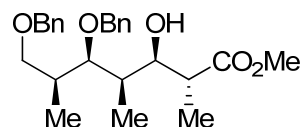
(±)-(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*) 5,7-Bis-benzyloxy-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoic acid methyl ester



Compound 2.74. The same procedure for compound **2.68** for radical reduction (AlMe_3) was used starting with bromides **2.36** (260 mg, 0.52 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 25 % EtOAc-hexane to give the desired 2,3-*syn* compound (181 mg, yield = 84 %). On the basis of NMR data, only one isomer was observed.

Colorless oil; R_f 0.15 (EtOAc:Hexanes, 1:3); **IR** (neat) ν_{max} 3543, 1734 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.26 (m, 10H), 4.61 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.50 (dd, J = 6.8, 9.0 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 5.6, 9.1 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.26 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.9 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 176.0, 138.8, 138.6, 128.6, 128.0, 127.9, 127.8, 83.0, 74.7, 74.6, 73.6, 73.4, 51.9, 43.8, 38.9, 36.5, 14.1, 12.6, 8.8; **HRMS** calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 415.2485, found : 415.2491 (-1.5 ppm).

(±)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*) 5,7-Bis-benzyloxy-3-hydroxy-2,4,6-trimethyl-heptanoic acid methyl ester

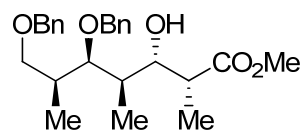


Compound 2.75. The same procedure for compound **2.41** for radical reduction (Bu_2BOTf) was used starting with bromides **2.36** (156 mg, 0.31 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 30 % EtOAc-hexane to give the desired 2,3-*anti* compound (109 mg, yield = 84 %). On the basis of NMR data, only one isomer was observed.

Colorless oil; R_f 0.19 (EtOAc:Hexanes, 1:3); **IR** (neat) ν_{max} = 3503, 1735 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.27 (m, 10H), 4.58 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 2.4, 7.0

Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.51 (dd, $J = 1.8, 7.3$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 2.9, 6.0$ Hz, 1H), 2.90 (bs, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.27-2.23 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 177.0, 138.9, 138.6, 128.6, 128.6, 128.0, 127.8, 127.8, 127.8, 82.7, 74.9, 74.5, 73.6, 73.3, 52.1, 43.9, 37.3, 36.0, 14.1, 11.9, 8.5; **MS** (FAB); 415.2 (M+H, 80), 154.1 (100), 136.0 (63); **HRMS** calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 415.2485, found : 415.2491 (-1.6 ppm).

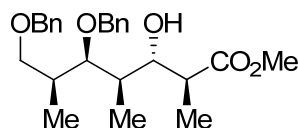
(±)-(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*) 5,7-Bis-benzyloxy-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoic acid methyl ester



Compound 2.76. The same procedure for compound **2.68** for radical reduction (AlMe_3) was used starting with bromides **2.37** (75 mg, 0.149 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 25 % EtOAc-hexane to give the desired 2,3-*syn* compound (50 mg, yield = 81 %). On the basis of NMR data, only one isomer was observed.

Colorless oil; R_f 0.15 (EtOAc:Hexanes, 1:3); **IR** (neat) ν_{max} 3505, 1734 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.26 (m, 10H), 4.68 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.00 (dt, $J = 3.1, 9.5$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 2.4, 6.2$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.41 (dd, $J = 6.0, 9.1$ Hz, 1H), 3.36-3.32 (m, 2H), 2.64 (dq, $J = 2.9, 7.1$ Hz, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 177.1, 139.0, 138.8, 128.6, 127.9, 127.8, 127.8, 81.1, 74.3, 73.8, 73.5, 73.3, 52.1, 41.9, 37.8, 36.6, 14.5, 11.3, 9.4; **MS** (FAB); 415.2 (M+H, 84), 154.1 (100), 136.0 (65); **HRMS** calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 415.2485, found : 415.2473 (2.7 ppm).

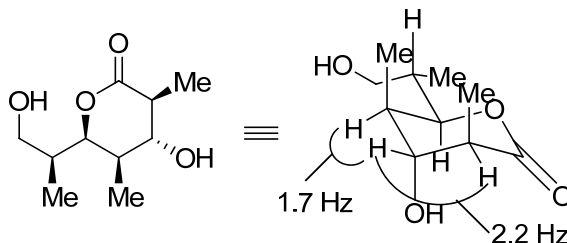
**(±)-(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*) 5,7-Bis-benzyloxy-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoic acid
methyl ester**



Compound 2.77. The same procedure for compound **2.41** for radical reduction (Bu₂BOTf) was used starting with bromides **2.37** (75 mg, 0.149 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 30 % EtOAc-hexane to give the desired 2,3-*anti* compound (53 mg, yield = 83 %). On the basis of NMR data, only one isomer was observed.

Colorless oil; *R_f* 0.19 (EtOAc:Hexanes, 1:3); **IR** (neat) ν_{max} = 3511, 1736 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.26 (m, 10H), 4.65 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 2.4, 6.8 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.56-3.52 (m, 1H), 3.40 (dd, *J* = 3.5, 5.9 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 3.6, 5.9 Hz, 1H), 2.77 (dq, *J* = 2.9, 4.2 Hz, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 176.6, 139.1, 138.7, 128.6, 128.5, 127.8, 127.7, 127.7, 80.9, 76.6, 74.3, 73.8, 73.3, 51.9, 42.2, 39.8, 37.1, 15.4, 14.5, 11.8; **MS** (FAB) 415.2 (M+H, 100), 199.2 (80), 181.1 (69), 154.1 (80), 136.0 (66); **HRMS** calcd for C₂₅H₃₅O₅ [M+H]⁺ : 415.2485, found : 415.2469 (3.8 ppm).

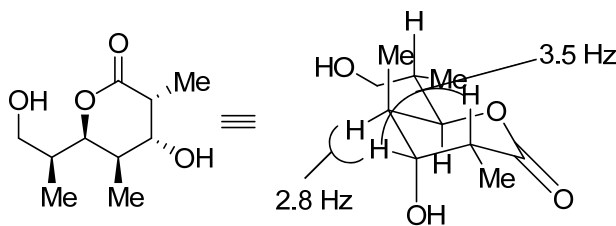
**(±)-(3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-4-Hydroxy-6-((*S*)-1-hydroxyprop-2-yl)-3,5-dimethyltetrahydro-
pyran-2-one**



Compound 2.78. To a stirred solution of the polypropionate stereopentad **2.74** (61 mg, 0.15 mmol) in dry MeOH (2 mL) was added PdCl₂ (5 mg, 0.03 mmol.). The slurry was then placed under a positive hydrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature until the reaction was judged complete by TLC. The suspension was filtered through a silica gel pad and washed with MeOH. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc:hexanes:MeOH = 80:15:5) to give the desired compound **2.78** (21 mg, yield = 70 %).

Colorless oil; *R_f* 0.21 (EtOAc:Hexanes:MeOH, 80:15:5); **IR** (neat) ν_{\max} = 3421, 1712 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CD₃COCD₃) δ 4.51 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 2.2, 9.5 Hz, 1H), 3.77 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.64-3.50 (m, 2H), 3.28 (ddd, *J* = 1.6, 4.8, 7.3 Hz, 1H), 2.59 (qd, *J* = 7.0, 7.2 Hz, 1H), 2.23 (qdd, *J* = 1.7, 2.2, 7.5 Hz, 1H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CD₃COCD₃) δ 173.8, 79.6, 77.8, 63.2, 42.1, 40.2, 36.6, 14.1, 13.7, 12.2; **HRMS** calcd for C₁₀H₁₉O₄ [M+H]⁺ : 202.1283, found : 203.1282 (-0.8 ppm).

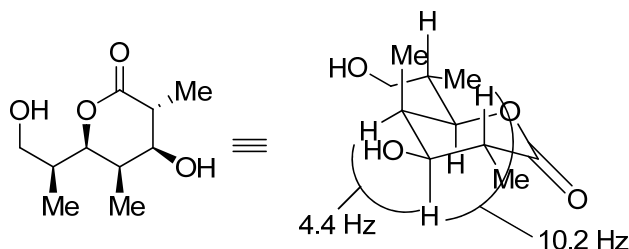
(±)-(3*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-4-Hydroxy-6-((*S*)-1-hydroxyprop-2-yl)-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-one



Compound 2.79. The same procedure for compound **2.78** for lactonisation was used starting with ester **2.75** (47 mg, 0.11 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc:hexanes:MeOH = 80:15:5) to give the desired compound (19 mg, yield = 85 %).

Colorless oil; R_f 0.23 (EtOAc:Hexanes:MeOH, 80:15:5); **IR** (neat) ν_{\max} = 3431, 1714 cm^{-1} ; ^1H **NMR** (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 4.59 (dd, J = 9.7, 2.8 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 3.5, 3.7 Hz, 1H), 3.71 (bs, 1H), 3.62-3.45 (m, 2H), 2.63 (qd, J = 3.5, 7.1 Hz, 1H), 2.23 (qdd, J = 2.8, 3.5, 7.3 Hz, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C **NMR** (100.6 MHz, CD_3COCD_3) δ 173.4, 80.2, 72.5, 63.4, 37.3, 36.8, 36.1, 13.9, 12.2, 10.2; **HRMS** calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 202.1283, found: 203.1284 (0.4 ppm).

(±)-(3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4-Hydroxy-6-((*S*)-1-hydroxyprop-2-yl)-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-one

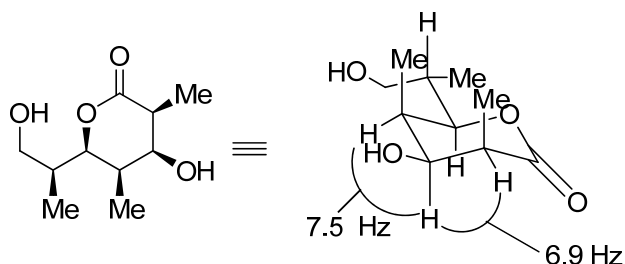


Compound 2.80. The same procedure for compound **2.78** for lactonisation was used starting with ester **2.76** (50 mg, 0.12 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc:hexanes:MeOH = 80:15:5) to give the desired compound (20 mg, yield = 82 %).

Colorless oil; R_f 0.25 (EtOAc:Hexanes:MeOH, 80:15:5); **IR** (neat) ν_{\max} = 3438, 1714 cm^{-1} ; ^1H **NMR** (400 MHz, CD_3OD) δ 4.12 (dd, J = 2.0, 9.8 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 4.4, 10.2 Hz, 1H), 3.60-3.53 (m, 2H), 2.39 (dq, J = 7.1, 10.2 Hz, 1H), 2.30 (ddq, J = 2.2, 4.5, 6.7 Hz, 1H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.34 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C **NMR** (100.6 MHz, CD_3COCD_3) δ 173.0, 81.8, 73.3, 63.2, 40.1,

37.2, 36.0, 14.02, 13.98, 4.4; **HRMS** calcd for $C_{10}H_{19}O_4$ $[M+H]^+$: 202.1283, found : 203.1284 (0.5 ppm).

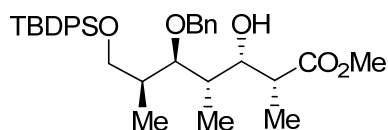
(±)-(3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-4-Hydroxy-6-((*S*)-1-hydroxyprop-2-yl)-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-one



Compound 2.81. The same procedure for compound **2.78** for lactonisation was used starting with ester **2.77** (55 mg, 0.13 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc:hexanes:MeOH = 80:15:5) to give the desired compound (18 mg, yield = 70 %).

Colorless oil; R_f 0.28 (EtOAc:Hexanes:MeOH, 80:15:5); **IR** (neat) ν_{\max} = 3418, 1727 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 4.30 (td, J = 5.5, 7.0 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 3.7, 9.2 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.60-3.47 (m, 2H), 2.91 (qd, J = 6.6, 6.6 Hz, 1H), 2.53 (qdd, J = 3.7, 7.3, 7.4, Hz, 1H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 7.5 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CD_3COCD_3) δ 174.5, 79.8, 69.2, 63.5, 39.4, 36.7, 35.6, 13.8, 11.3, 7.6; **HRMS** calcd for $C_{10}H_{19}O_4$ $[M+H]^+$: 202.1283, found : 203.1281 (-0.3 ppm).

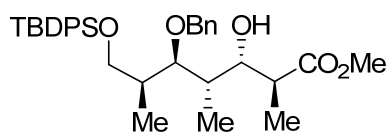
(±)-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-methyl-5-(benzyloxy)-7-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoate



Compound 2.82. The same procedure for compound **2.68** for radical reduction (AlMe_3) was used starting with bromides **2.45** (37 mg, 0.06 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 20 % EtOAc-hexane to give the desired compound (25 mg, yield = 74 %). The ratio of *syn* : *anti* was found to be >20 : 1 on the basis of NMR data.

Colorless oil, R_f 0.25 (hexanes:EtOAc, 90:10); **IR** (neat) ν_{max} = 3489, 3069, 2958, 1735, 1458 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.66 (m, 4H), 7.46-7.40 (m, 6H), 7.36-7.31 (m, 5H), 4.66 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 3.7, 6.5 Hz, 1H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), 2.64 (qd, J = 6.8, 9.0 Hz, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.12-1.08 (m, 15H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 175.7, 138.4, 135.9, 135.8, 134.0, 133.9, 129.9, 128.7, 128.01, 127.97, 127.9, 85.6, 76.1, 72.4, 66.6, 51.6, 44.1, 38.9, 37.8, 27.2, 19.6, 14.9, 13.4, 11.9; **MS** (ESI) m/z 563.3 ($\text{M}+\text{H}$, 100), 377.2 (18); **HRMS** calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{O}_5\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 563.3193, found: 563.3195 (1.3 ppm).

(±)-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-methyl-5-(benzyloxy)-7-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoate

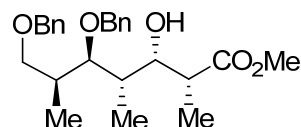


Compound 2.83. The same procedure for compound **2.41** for radical reduction (Bu_2BOTf) was used starting with bromides **2.45** (111 mg, 0.17 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 20 % EtOAc-hexane to give the desired compound (37 mg, yield = 39 %) as the more polar diastereoisomer. The ratio of 2,3-*syn* : 2,3-*anti* was found to be 1 : 1 on the basis of NMR data.

Colorless oil, R_f 0.20 (hexanes:EtOAc, 85:15); **IR** (neat) ν_{max} = 3512, 3075, 2934, 1737, 1109 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.67-7.65 (m, 4H), 7.46-7.38 (m, 6H), 7.32-

7.28 (m, 5H), 4.64 (s, 2H), 4.07 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.77 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.68 (dd, $J = 6.0, 10.2$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 5.2, 10.1$ Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.57 (qd, $J = 7.0, 7.1$ Hz, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 1H), 1.10 (s, 9H), 1.07 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 176.9, 138.4, 135.7, 133.6, 129.8, 128.6, 127.9, 127.8, 84.4, 76.1, 72.6, 66.5, 51.9, 43.7, 38.6, 35.8, 27.0, 19.4, 13.9, 12.8, 10.6; MS (ESI) m/z 563 (M+H, 100), 485 (12), 377 (20); HRMS calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{O}_5\text{Si}$ [M+H] $^+$: 563.3193, found: 563.3189 (0.3 ppm).

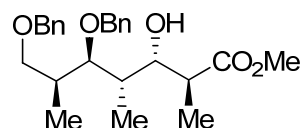
(±)-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-methyl-5,7-bis(benzyloxy)-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoate



Compound 2.84. The same procedure for compound **2.68** for radical reduction (AlMe_3) was used starting with bromides **2.47** (420 mg, 0.85 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 25 % EtOAc-hexane to give the desired compound (350 mg, yield = 81 %). The ratio of *syn* : *anti* was found to be >20 : 1 on the basis of NMR data.

Colorless oil, R_f 0.15 (hexanes:EtOAc, 80:20); IR (neat) ν_{max} = 3486, 3027, 2973, 1734, 1455 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.29 (m, 10H), 4.63 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.02 (dd, $J = 1.5, 9.5$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.43 (dq, $J = 5.3, 9.3$ Hz, 1H), 2.64 (qd, $J = 6.9, 9.4$ Hz, 1H), 2.22-2.12 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 175.5, 138.4, 138.1, 128.4, 128.3, 127.8, 127.7, 127.5, 85.7, 75.7, 73.0, 72.8, 72.1, 51.4, 43.7, 37.2, 36.7, 14.7, 13.7, 11.5; MS (ESI) m/z 415 (M+H, 100), 397 (55), 307 (43); HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_5$ [M+H] $^+$: 415.2484, found: 415.2494 (2.2 ppm).

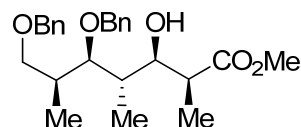
(±)-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-methyl-5,7-bis(benzyloxy)-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoate



Compound 2.85. The same procedure for compound **2.41** for radical reduction (Bu_2BOTf) was used starting with bromides **2.47** (269 mg, 0.54 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 25 % EtOAc-hexane to give the desired compound (94 mg, yield = 42 %) as the more polar diastereoisomer. The ratio of 2,3-*syn* : 2,3-*anti* was found to be 1 : 1 on the basis of NMR data.

Colorless oil, R_f 0.15 (hexanes:EtOAc, 80:20); **IR** (neat) ν_{max} = 3498, 3030, 2972, 1737, 1455 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.26 (m, 10H), 4.63 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 4.3, 9.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 6.4, 9.2 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 5.4, 9.2 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.58 (qd, J = 7.1, 9.7 Hz, 1H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 7.6 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 177.0, 138.6, 128.6, 128.0, 127.9, 84.3, 75.9, 73.3, 73.3, 72.6, 52.0, 43.9, 36.6, 36.1, 14.0, 12.9, 10.5; **MS** (ESI) m/z 437 ($\text{M}+\text{Na}$, 100), 415 ($\text{M}+\text{H}$, 88), 397 (60); **HRMS** calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 415.2484, found: 415.2493 (2.0 ppm).

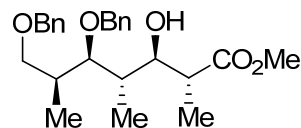
(±)-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-methyl-5,7-bis(benzyloxy)-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoate



Compound 2.86. The same procedure for compound **2.68** for radical reduction (AlMe_3) was used starting with bromides **2.48** (370 mg, 0.75 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 20 % EtOAc-hexane to give the desired compound (311 mg, yield = 79 %). The ratio of *syn* : *anti* was found to be >20 : 1 on the basis of NMR data.

Colorless oil, R_f 0.17 (hexanes:EtOAc, 80:20); **IR** (neat) ν_{max} = 3476, 3029, 2973, 1735, 1455 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.27 (m, 10H), 4.65 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.04 (td, J = 2.6, 9.4 Hz, 1H), 3.88 (bs, 1H), 3.77 (dd, J = 2.4, 7.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.37 (dd, J = 1.6, 6.3 Hz, 1H), 3.36 (s, 1H), 2.64 (qd, J = 3.7, 6.7 Hz, 1H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.14 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.9 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 176.2, 138.5, 138.3, 128.7, 128.6, 128.0, 127.9, 83.0, 74.6, 74.3, 73.8, 73.3, 52.0, 42.3, 38.7, 35.9, 13.7, 11.7, 8.9; **MS** (ESI) m/z 415.1 ($\text{M}+\text{H}$, 100), 307.1 (25), 181.0 (50); **HRMS** calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 415.2484, found: 415.2479 (1.3 ppm).

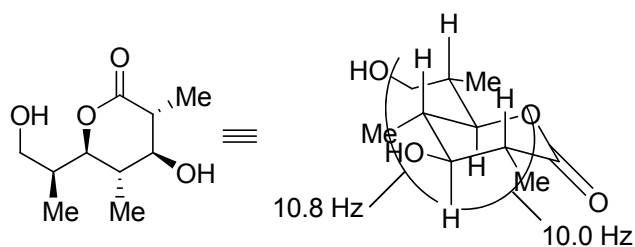
(±)-(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-methyl-5,7-bis(benzyloxy)-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoate



Compound 2.87. The same procedure for compound **2.41** for radical reduction (Bu_2BOTf) was used starting with bromides **2.48** (300 mg, 0.61 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 20 % EtOAc-hexane to give the desired compound (196 mg, yield = 78%). The ratio of 2,3-*syn* : 2,3-*anti* was found to be >20 : 1 on the basis of NMR data.

Colorless oil, R_f 0.22 (hexanes:EtOAc, 80:20); **IR** (neat) ν_{\max} = 3489, 3030, 2971, 17347, 1455 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.27 (m, 10H), 4.63 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.82 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 2.5, 7.4 Hz, 1H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.41 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 5.6, 9.1 Hz, 1H), 2.80 (dq, J = 3.9, 7.1 Hz, 1H), 2.05 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.24 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 7.0 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 176.0, 138.6, 128.6, 128.3, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 82.2, 77.2, 74.1, 73.8, 73.3, 51.8, 42.5, 39.4, 35.9, 14.7, 14.2, 11.6; **MS** (FAB) m/z 415.1 (M+H, 100), 307.1 (25), 181.0 (50); **HRMS** calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 415.2484, found: 415.2480 (1.1 ppm).

(±)-(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4-hydroxy-6-((*S*)-1-hydroxypropan-2-yl)-3,5-dimethyltetrahydro-2H-pyran-2-one

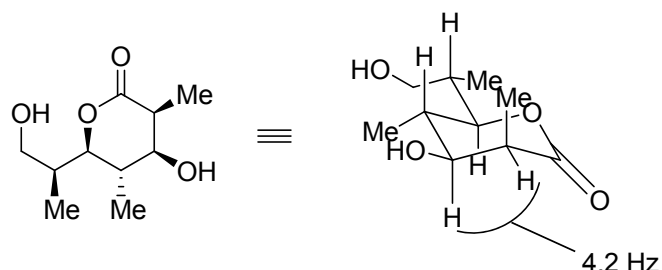


Compound 2.88. The same procedure for compound **2.78** for lactonisation was used starting with ester **2.83** (60 mg, 0.145 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc:hexanes:MeOH = 80:15:5) to give the desired compound (22 mg, yield = 74 %).

Colorless oil; R_f 0.21 (EtOAc:Hexanes:MeOH, 80:15:5); **IR** (neat) ν_{\max} = 3421, 1723 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 4.49 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 1.7, 10.8 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.31 (dt, J = 6.4, 10.0 Hz, 1H), 2.30 (qd, J = 7.0, 9.9 Hz, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.31 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.9 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CD_3COCD_3) δ 173.0, 80.3, 74.6, 63.9, 44.9, 38.4, 37.0, 13.6, 12.5,

8.6; **MS** (ESI) m/z 225.1 (M+Na, 100), 203.1 (M+H, 70); **HRMS** calcd for C₁₀H₁₉O₄ [M+H]⁺: 203.1283, found: 203.1280 (1.1 ppm).

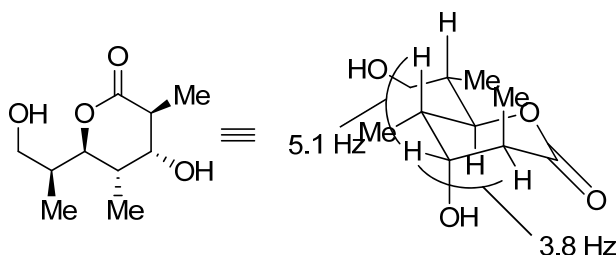
(±)-(3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4-hydroxy-6-((*S*)-1-hydroxypropan-2-yl)-3,5-dimethyltetrahydro-2H-pyran-2-one



Compound 2.89. The same procedure for compound **2.78** for lactonisation was used starting with ester **2.85** (40 mg, 0.1 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc:hexanes:MeOH = 80:15:5) to give the desired compound (16 mg, yield = 79 %).

Colorless oil; *R_f* 0.22 (EtOAc:Hexanes:MeOH, 80:15:5); **IR** (neat) ν_{\max} = 3401, 1737 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CD₃COCD₃) δ 4.31 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 1.7, 10.5 Hz, 1H), 3.80 (dt, J = 4.2, 7.1 Hz, 2H), 3.57-3.44 (m, 2H), 2.79 (dq, J = 4.0, 6.8 Hz, 1H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.9 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CD₃COCD₃) δ 174.0, 79.1, 75.4, 63.9, 39.8, 38.7, 37.1, 15.3, 11.1, 8.9; **MS** (ESI) m/z 225.1 (M+Na, 100), 203.1 (M+H, 80); **HRMS** calcd for C₁₀H₁₉O₄ [M+H]⁺: 203.1283, found: 203.1280 (1.4 ppm).

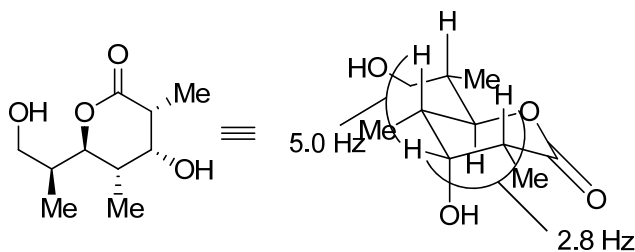
(±)-(3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-4-hydroxy-6-((*S*)-1-hydroxypropan-2-yl)-3,5-dimethyltetrahydro-2H-pyran-2-one



Compound 2.90. The same procedure for compound **2.78** for lactonisation was used starting with ester **2.86** (60 mg, 0.14 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc:hexanes:MeOH = 80:15:5) to give the desired compound (23 mg, yield = 80 %).

Colorless oil; R_f 0.23 (EtOAc:Hexanes:MeOH, 80:15:5); **IR** (neat) ν_{\max} = 3415, 1727 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 4.63 (dd, J = 1.9, 10.6 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 5.1, 5.8 Hz, 1H), 3.59 (ddd, J = 5.8, 8.5, 10.4 Hz, 1H), 3.50-3.44 (m, 1H), 2.61 (dq, J = 3.8, 7.4 Hz, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.22 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.9 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CD_3COCD_3) δ 173.6, 78.6, 73.0, 63.9, 43.9, 36.9, 32.1, 15.4, 12.3, 8.7; **MS** (ESI) m/z 225.1 ($\text{M}+\text{Na}$, 100), 203.1 ($\text{M}+\text{H}$, 50); **HRMS** calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 203.1283, found: 203.1279 (0.6 ppm).

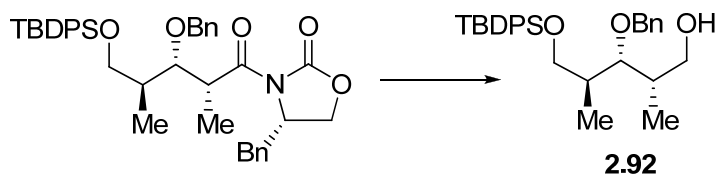
(±)-(3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-4-hydroxy-6-((*S*)-1-hydroxypropan-2-yl)-3,5-dimethyltetrahydro-2H-pyran-2-one



Compound 2.91. The same procedure for compound **2.78** for lactonisation was used starting with ester **2.87** (60 mg, 0.144 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc:hexanes:MeOH = 80:15:5) to give the desired compound (21 mg, yield = 72 %).

Colorless oil; R_f 0.20 (EtOAc:Hexanes:MeOH, 80:15:5); **IR** (neat) ν_{\max} = 3408, 1724 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 4.63 (dd, J = 1.5, 11.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.76 (dd, J = 5.0, 5.7 Hz, 1H), 3.59 (ddd, J = 5.8, 8.4, 10.3 Hz, 1H), 3.49-3.44 (m, 1H), 2.57 (dq, J = 2.8, 7.1 Hz, 1H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.9 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CD_3COCD_3) δ 173.3, 80.0, 72.6, 64.1, 42.6, 37.1, 35.7, 13.8, 12.7, 8.7; **MS** (ESI) m/z 225.1 ($\text{M}+\text{Na}$, 100), 203.1 ($\text{M}+\text{H}$, 70); **HRMS** calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 203.1283, found: 203.1277 (-0.4 ppm).

(±)-(2*S*,3*S*,4*S*)-3-(benzyloxy)-5-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-2,4-dimethylpentan-1-ol



Compound 2.92. To a cold (0°C) solution of oxazolidinone⁶ (5.79 g, 10.4 mmol) in dry CH_2Cl_2 /cyclohexane (30 mL / 15 mL respectively), $\text{BnOC}=\text{NHCCl}_3$ (2.8 mL, 15 mmol) and TfOH (100 μL , 1.0 mmol) were added. The mixture was stirred overnight at 0°C and partitioned between a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and ether. The organic layer was successively washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and brine, dried (MgSO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash

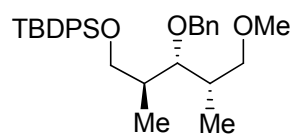
6. For its preparation, see Zampella, A.; Sepe, V.; D'Orsi, R.; Bifulco, G.; Bassarello, C.; D'Auria, M.V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1787.

chromatography twice on silica gel using 10 % EtOAc-hexane to give the desired protected compound.

The crude product (2.80 g, 4.3 mmol) was dissolved in ether (45 mL) and cooled to 0°C. To this solution, LiBH₄ (2.8 mL, 2.0 M in THF) was slowly added. The resulting solution was stirred at 0°C for 1h00 and for an additional hour at room temperature until the amide was completely consumed, as determined by TLC. The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH₄Cl and Et₂O. The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and brine, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 15 % EtOAc-hexane to give the desired compound **2.92** (2.1 g, yield = 68 %).

Colorless oil, *R_f* 0.17 (hexanes:EtOAc, 85:15); **IR** (neat) ν_{max} = 3427, 3070, 2969, 1109; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.64 (m, 4H), 7.42-7.37 (m, 9H), 7.17-7.15 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.78 (dq, *J* = 4.6, 9.9 Hz, 2H), 3.64-3.59 (m, 3H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.09 (s, 9H), 0.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) 0.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 Hz, CDCl₃) δ 138.8, 135.7, 133.89, 129.7, 128.4, 127.8, 127.7, 127.5, 81.2, 74.3, 66.8, 66.3, 38.1, 38.0, 27.2, 19.3, 12.6, 12.4; **MS** (ESI) *m/z* 477.3 (M+H, 40), 341.1 (100), 251.1 (35); **HRMS** calcd for C₃₀H₄₀O₃Si [M⁺]: 476.2744, found: 476.2749 (-0.8 ppm).

(±)-((2*S*,3*R*,4*S*)-3-(benzyloxy)-5-methoxy-2,4-dimethylpentyloxy)(tert-butyl)diphenylsilane

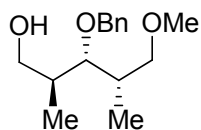


Compound 2.93. To a solution of alcohol **2.92** (420 mg, 0.88 mmol) in dry CH₂Cl₂ (9 mL), Proton Sponge® (568 mg, 2.7 mmol) and Merweein's salt (Me₃OBF₄, 391 mg, 2.7 mmol) were added. The resulting mixture was stirred until the alcohol was completely consumed, as determined by TLC. The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH₄Cl and Et₂O. The organic layer was separated,

successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 15 % EtOAc-hexane to give the desired compound **2.93** (300 mg, yield = 76 %).

Colorless oil, R_f 0.56 (hexanes:EtOAc, 85:15); **IR** (neat) ν_{max} = 3065, 2930, 1110 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.65 (m, 4H), 7.45-7.32 (m, 6H), 7.28-7.24 (m, 3H), 7.17-7.14 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.80 (dd, J = 3.6, 9.7 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 5.6, 9.7 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 3.39 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.26 (dd, J = 6.1, 9.0 Hz, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.10 (s, 9H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 7.0 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 139.4, 136.0, 135.9, 134.2, 129.7, 128.5, 128.4, 127.8, 127.7, 127.4, 80.0, 76.1, 74.8, 66.1, 58.7, 38.9, 35.4, 27.2, 19.6, 14.7, 10.5; **MS** (ESI) m/z 491.3 ($\text{M}+\text{H}$, 100), 245.2 (33); **HRMS** calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{O}_3\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 491.2976, found: 491.2976 (-0.7 ppm).

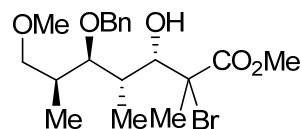
(±)-(2*S*,3*S*,4*S*)-3-(benzyloxy)-5-methoxy-2,4-dimethylpentan-1-ol



Compound 2.94. To a solution of silyl ether **2.93** (287 mg, 0.6 mmol) in dry THF (3.0 mL), TBAF (1.2 mL, 1.0 M in THF) was added. The resulting solution was stirred until the silyl ether was completely consumed, as determined by TLC. The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 30 % EtOAc-hexane to give the desired compound **2.94** (122 mg, yield = 78 %).

Colorless oil, R_f 0.18 (hexanes:EtOAc, 70:30); **IR** (neat) ν_{\max} = 3042, 3031, 2926, 1455, 1107 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.29 (m, 5H), 4.63 (s, 2H), 3.69-3.63 (m, 2H), 3.58 (dd, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 3.39 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.31 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 4.2, 7.3 Hz, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 7.0 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 138.7, 128.6, 127.9, 127.8, 83.7, 75.8, 75.1, 66.9, 58.8, 38.1, 36.1, 14.9, 11.1; **MS** (ESI) m/z 253.2 ($\text{M}+\text{H}$, 100), 181.1 (18); **HRMS** calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 253.1798, found: 253.1796 (-1.0 ppm).

(±)-(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-methyl-5-(benzyloxy)-2-bromo-3-hydroxy-7-methoxy-2,4,6-trimethylheptanoate



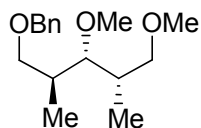
Compound 2.95. To a solution of alcohol **2.94** (114 mg, 0.42 mmol) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) under argon, Dess-Martin periodinane (237 mg, 0.56 mmol) and NaHCO_3 (355 mg, 4.2 mmol) were added. After stirring for 3 h at r.t., the reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of sodium thiosulfate aqueous and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated *in vacuo* to give the desired aldehyde that was used directly without any further purification (yield = 98 %). To a cold (-78 °C) solution of the crude aldehyde (111 mg, 0.42 mmol) in dry CH_2Cl_2 (5 mL), the corresponding bromoenoxysilane **1.100** (156 μL , 0.84 mmol) was added. The mixture was stirred for 1 min at -78 °C, treated slowly with $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}$ (65 μL , 0.5 mmol) and stirred for 1 hour until the aldehyde was completely consumed, as determined by TLC. The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried (MgSO_4), filtered, and

concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 20 % EtOAc-hexane to give the desired compound **2.95** (125 mg, yield = 72 %). The ratio of 2,3-bromides was found to be 1 : 1 on the basis of NMR data.

Less polar diastereoisomer : Colorless oil, R_f 0.21 (hexanes:EtOAc, 85:15); **IR** (neat) ν_{\max} = 3521, 3030, 2929, 1734, 1453 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.28 (m, 5H), 4.62 (s, 2H), 4.37 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.55 (dd, J = 3.8, 7.3 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 7.0, 8.1 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.29 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 2.96 (bs, 1H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 6.9 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 138.8, 128.5, 127.9, 127.7, 82.7, 75.9, 75.3, 74.0, 68.0, 58.8, 53.3, 37.2, 35.5, 25.0, 11.4, 11.2; **MS** (ESI) m/z 439.1 ($\text{M}+\text{Na}$, 100), 417.1 ($\text{M}+\text{H}$, 61), 227.0 (36), 197.1 (50); **HRMS** calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{BrO}_5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 417.1271, found: 417.1276 (-1.7 ppm).

More polar diastereoisomer : Colorless oil, R_f 0.15 (hexanes:EtOAc, 85:15); **IR** (neat) ν_{\max} = 3521, 3030, 2929, 1734, 1453 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.29 (m, 5H), 4.66 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.59 (dd, J = 4.5, 6.5 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 7.2, 9.1 Hz, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.16 (bs, 1H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.01 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 7.0 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 138.9, 128.7, 128.1, 127.9, 83.3, 75.8, 75.6, 75.1, 63.8, 58.9, 53.5, 36.1, 35.8, 24.7, 11.9, 11.7; **MS** (ESI) m/z 439.1 ($\text{M}+\text{Na}$, 100), 417.1 ($\text{M}+\text{H}$, 55), 227.0 (38), 197.1 (48); **HRMS** calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{BrO}_5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 417.1271, found: 417.1278 (-2.0 ppm).

(±)-(((2*S*,3*R*,4*S*)-3,5-dimethoxy-2,4-dimethylpentyloxy)methyl)benzene



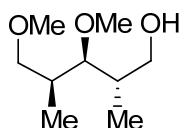
Compound 2.96. To a cold (-78°C) solution of ester **1.105**³ (1.32 g, 4.9 mmol) in dry THF (50 mL), DIBAL-H (19.7 mL, 1.0 M in hexane) was added dropwise. The resulting

solution was stirred at -78°C until the ester was completely consumed, as determined by TLC. A saturated aqueous solution of potassium sodium tartrate (Rochelle salt) was carefully poured into the reaction mixture and ether was added. The mixture was stirred vigorously and warmed to r.t. over 2h. The organic layer was separated and successively washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and brine. The organic layer was dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was used in the next step without further purification.

To a solution of crude diol (4.9 mmol) in dry CH_2Cl_2 (50 mL), Proton Sponge® (4.22 g, 19.7 mmol) and Merweein's salt (Me_3OBF_4 , 2.90 g, 19.7 mmol) were added. The resulting mixture was stirred until the alcohol was completely consumed, as determined by TLC. The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 30 % EtOAc-hexane to give the desired compound **2.96** (1.16 g, yield = 88 %).

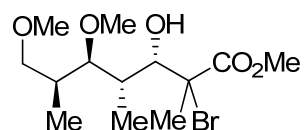
Colorless oil, R_f 0.48 (hexanes:EtOAc, 70:30); **IR** (neat) $\nu_{\text{max}} = 3069, 2930, 1110 \text{ cm}^{-1}$; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.33 (m, 4H), 7.31-7.28 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.58 (dd, $J = 3.5, 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.50 (dd, $J = 6.3, 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.26 (dd, $J = 6.0, 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.22 (dd, $J = 2.7, 9.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 0.98 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H), 0.85 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 139.0, 128.5, 127.7, 127.6, 82.3, 75.9, 73.3, 72.9, 61.1, 58.7, 37.0, 35.3, 14.9, 10.2; **MS** (ESI) m/z 267.2 ($\text{M}+\text{Na}$, 100), 235.2 (23); **HRMS** calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NaO}_3$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 267.1955, found: 267.1948 (-2.6 ppm).

(±)-(2*S*,3*S*,4*S*)-3,5-dimethoxy-2,4-dimethylpentan-1-ol



Compound 2.97. The benzyl ether **2.96** (313 mg, 1.18 mmol) was dissolved in methanol (15 mL) and Pd/C (10%, 320 mg) was added. After hydrogenation at atmospheric pressure for 6 h, the mixture was filtered through Celite and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexanes:EtOAc, 85:15) to give alcohol **2.97** (189 mg, yield = 91 %) as a colorless oil. Colorless oil, R_f 0.13 (hexanes:EtOAc, 85:15); **IR** (neat) ν_{\max} = 3365, 2910, 1455 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 3.69 (dd, J = 6.6, 10.8 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 3.9, 10.9 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.30-3.27 (m, 1H), 3.26 (dd, J = 2.7, 5.7 Hz, 1H), 2.79 (bs, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 0.90 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.9 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 86.4, 75.8, 67.2, 61.2, 58.8, 37.9, 36.0, 14.7, 10.8; **MS** (ESI) m/z 199.1 ($\text{M}+\text{Na}$, 100), 177.1 ($\text{M}+\text{H}$, 28); **HRMS** calcd for $\text{C}_9\text{H}_{21}\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 177.1485, found: 177.1481 (-2.3 ppm).

(±)-(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-methyl 2-bromo-3-hydroxy-5,7-dimethoxy-2,4,6-trimethylheptanoate



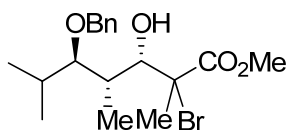
Compound 2.98. To a solution of alcohol **2.97** (185 mg, 1.06 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) under argon, Dess-Martin periodinane (580 mg, 1.4 mmol) and NaHCO_3 (897 mg, 10 mmol) were added. After stirring for 3 h at r.t., the reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of sodium thiosulfate aqueous and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated *in vacuo* to give the desired aldehyde that was used directly without any further purification (yield = 98 %). To a cold ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) solution of the crude aldehyde (183 mg, 1.06 mmol) in dry CH_2Cl_2 (10 mL), the corresponding bromoenoxysilane **1.100** (391 μL , 2.1 mmol) was added. The mixture was stirred for 1 min at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, treated slowly with BF_3OEt (160 μL , 1.3

mmol) and stirred for 1 hour until the aldehyde was completely consumed, as determined by TLC. The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 20 % EtOAc -hexane to give the desired compound **2.98** (220 mg, yield = 74 %). The ratio of 2,3-bromides was found to be 1 : 1 on the basis of NMR data.

Less polar diastereoisomer : Colorless oil, R_f 0.23 (hexanes: EtOAc , 85:15); **IR** (neat) ν_{max} = 3491, 2935, 1741, 1452 cm^{-1} ; ^1H **NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 4.30 (dd, J = 0.9, 4.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.36-3.32 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.27 (dd, J = 5.8, 9.1 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 3.9, 7.4 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.91-1.84 (m, 1H), 0.97 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ^{13}C **NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 85.0, 75.6, 75.2, 63.5, 61.5, 56.7, 53.3, 35.9, 35.5, 24.5, 11.3, 11.2; **MS** (ESI) m/z 341.1 ($\text{M}+\text{H}$, 100), 277.0 (50), 261.2 (66), 197.1 (75); **HRMS** calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{BrO}_5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 341.0958, found: 341.0950 (-2.5 ppm).

More polar diastereoisomer : Colorless oil, R_f 0.17 (hexanes: EtOAc , 85:15); **IR** (neat) ν_{max} = 3501, 2935, 1741, 1452 cm^{-1} ; ^1H **NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 4.40 (dd, J = 1.1, 6.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.39 (dd, J = 7.0, 9.1 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.36-3.32 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 2H), 2.22-2.16 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 0.93 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C **NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 85.2, 75.8, 75.4, 63.7, 61.7, 58.9, 53.5, 36.1, 35.7, 24.8, 11.5, 11.4; **MS** (ESI) m/z 341.1 ($\text{M}+\text{H}$, 100), 277.0 (45), 261.2 (95), 197.1 (92); **HRMS** calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{BrO}_5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 341.0958, found: 341.0951 (-2.2 ppm).

(±)-(3*S*,4*S*,5*R*)-methyl 5-(benzyloxy)-2-bromo-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoate

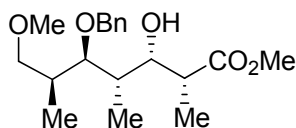


Compound 2.100. The same procedure for compound **2.11** was used starting with aldehyde **2.99**⁷ (902 mg, 4.05 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 15 % EtOAc-hexane to give the desired compound **2.100** (1.32 g, yield = 84 %). The ratio of 2,3-bromides was found to be 1 : 1 on the basis of NMR data.

Less polar diastereoisomer : Colorless oil, *R_f* 0.21 (hexanes:EtOAc, 85:15); **IR** (neat) ν_{\max} = 3528, 3030, 2971, 1741, 1453 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.29 (m, 5H), 4.69 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.30 (bs, 1H), 3.09 (dd, *J* = 4.3, 7.1 Hz, 1H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 171.5, 138.4, 128.7, 128.0, 127.9, 91.2, 76.5, 74.3, 67.1, 53.3, 36.6, 30.9, 25.0, 20.4, 18.4, 13.0; **MS** (ESI) *m/z* 387.1 (M+H, 55), 279.1 (85), 181.1 (100); **HRMS** calcd for C₁₈H₂₈BrO₄ [M+H]⁺ : 387.1165, found: 387.1160 (-1.8 ppm).

More polar diastereoisomer : Colorless oil, *R_f* 0.16 (hexanes:EtOAc, 85:15); **IR** (neat) ν_{\max} = 3531, 3030, 2957, 1737, 1453 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.29 (m, 5H), 4.71 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.14 (dd, *J* = 3.6, 7.6 Hz, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 172.1, 138.6, 128.8, 128.2, 128.1, 91.9, 76.6, 74.4, 63.5, 53.4, 35.2, 31.1, 24.3, 20.4, 18.9, 13.7; **MS** (ESI) *m/z* 387.1 (M+H, 56), 279.1 (90), 181.1 (100); **HRMS** calcd for C₁₈H₂₈BrO₄ [M+H]⁺ : 387.1165, found: 387.1159 (-2.2 ppm).

(±)-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-methyl-5-(benzyloxy)-3-hydroxy-7-methoxy-2,4,6-trimethylheptanoate

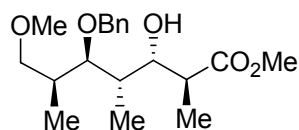


7. For the preparation of aldehyde **2.99** : Evans, D. A.; Allison, B. D.; Yang, M. C.; Masse, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10840.

Compound 2.101. The same procedure for compound **2.68** for radical reduction (AlMe_3) was used starting with bromides **2.95** (75 mg, 0.17 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 20 % EtOAc-hexane to give the desired compound (39 mg, yield = 71 %). The ratio of *syn* : *anti* was found to be >20 : 1 on the basis of NMR data.

Colorless oil, R_f 0.21 (hexanes:EtOAc, 85:15); **IR** (neat) ν_{max} = 3526, 3030, 2972, 1737, 1453 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.29 (m, 5H), 4.65 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 1.4, 9.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.53 (dd, J = 3.9, 6.8 Hz, 1H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.65 (qd, J = 6.9, 9.5 Hz, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 7.1 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 175.8, 138.3, 128.7, 128.1, 128.0, 86.2, 76.1, 75.5, 72.4, 59.1, 51.8, 44.0, 37.4, 36.8, 15.0, 13.9, 11.7; **MS** (ESI) m/z 361.2 ($\text{M}+\text{Na}$, 100), 199.1 (43); **HRMS** calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NaO}_5$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 361.1985, found: 361.1990 (-2.2 ppm).

(±)-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-methyl-5-(benzyloxy)-3-hydroxy-7-methoxy-2,4,6-trimethylheptanoate

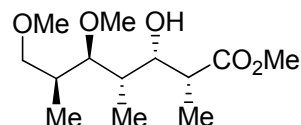


Compound 2.102. The same procedure for compound **2.41** for radical reduction (Bu_2BOTf) was used starting with bromides **2.95** (75 mg, 0.17 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 20 % EtOAc-hexane to give the desired compound (22 mg, yield = 39 %) as the more polar diastereoisomer. The ratio of 2,3-*syn* : 2,3-*anti* was found to be 1 : 1 on the basis of NMR data.

Colorless oil, R_f 0.18 (hexanes:EtOAc, 80:20); **IR** (neat) ν_{max} = 3451, 3030, 2979, 1734, 1453 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.29 (m, 5H), 4.65 (d, J = 11.0 Hz, 1H),

4.62 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 1.2, 9.6$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.63 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 6.9, 9.3$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.31 (dd, $J = 5.4, 9.2$ Hz, 1H), 3.19 (bs, 1H), 2.62 (qd, $J = 7.1, 9.7$ Hz, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 177.1, 138.6, 128.6, 128.0, 127.9, 84.0, 76.0, 75.9, 72.6, 59.0, 52.1, 43.9, 36.4, 36.1, 14.1, 12.6, 10.4; MS (ESI) m/z 361.2 ($\text{M}+\text{Na}$, 100), 199.1 (41); HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NaO}_5$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 361.1985, found: 361.1988 (-1.6 ppm).

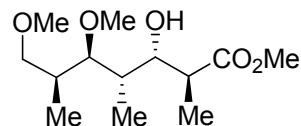
(±)-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-methyl 3-hydroxy-5,7-dimethoxy-2,4,6-trimethylheptanoate



Compound 2.103. The same procedure for compound **2.68** for radical reduction (AlMe_3) was used starting with bromides **2.98** (90 mg, 0.26 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 15 % EtOAc-hexane to give the desired compound (52 mg, yield = 76 %). The ratio of *syn* : *anti* was found to be >20 : 1 on the basis of NMR data.

Colorless oil, R_f 0.19 (hexanes:EtOAc, 85:15); IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 3437, 3030, 2933, 1743, 1453$ cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.10 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.37-3.27 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 2.63 (qd, $J = 7.1, 9.6$ Hz, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.10 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 177.2, 85.9, 76.0, 72.7, 62.0, 59.0, 52.1, 43.9, 36.2, 36.0, 14.0, 12.2, 10.3; MS (ESI) m/z 285.2 ($\text{M}+\text{Na}$, 100), 263.2 (18), 199.1 (31); HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{O}_5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 263.1853, found: 263.1849 (-1.9 ppm).

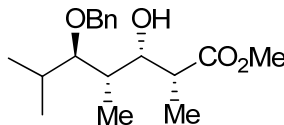
(±)-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-methyl 3-hydroxy-5,7-dimethoxy-2,4,6-trimethylheptanoate



Compound 2.104. The same procedure for compound **2.41** for radical reduction (Bu₂BOTf) was used starting with bromides **2.98** (90 mg, 0.26 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 20 % EtOAc-hexane to give the desired compound (24 mg, yield = 36 %) as the more polar diastereoisomer. The ratio of 2,3-*syn* : 2,3-*anti* was found to be 1 : 1 on the basis of NMR data.

Colorless oil, *R_f* 0.20 (hexanes:EtOAc, 85:15); **IR** (neat) ν_{max} = 3491, 2935, 1741, 1452 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.01 (dd, *J* = 1.2, 9.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.33-3.27 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.21 (dd, *J* = 3.9, 7.0 Hz, 1H), 2.66 (qd, *J* = 6.9, 9.5 Hz, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 175.9, 88.5, 75.4, 72.6, 62.2, 59.2, 51.8, 44.1, 37.2, 36.7, 15.1, 13.8, 11.6; **MS** (ESI) *m/z* 285.2 (M+Na, 100), 263.2 (20), 199.1 (29); **HRMS** calcd for C₁₃H₂₇O₅ [M+H]⁺ : 263.1853, found: 263.1848 (-2.0 ppm).

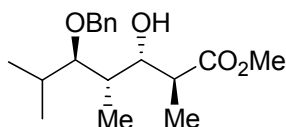
(±)-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-methyl 5-(benzyloxy)-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoate



Compound 2.105. The same procedure for compound **2.68** for radical reduction (AlMe₃) was used starting with bromides **2.100** (60 mg, 0.15 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 15 % EtOAc-hexane to give the desired compound (34 mg, yield = 73 %). The ratio of *syn* : *anti* was found to be >20 : 1 on the basis of NMR data.

Colorless oil, R_f 0.18 (hexanes:EtOAc, 85:15); **IR** (neat) ν_{\max} = 3486, 3031, 2963, 1735, 1458 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.28 (m, 5H), 4.66 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.73 (bs, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.12 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 2.61 (qd, J = 6.8, 9.8 Hz, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 175.7, 138.1, 128.7, 128.0, 127.8, 92.6, 76.6, 72.0, 51.6, 44.1, 36.4, 31.5, 20.1, 19.4, 15.1, 12.2; **MS** (ESI) m/z 309.2 (M+H, 30), 201.1 (50), 183.1 (90); **HRMS** calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 309.2060, found: 309.2055 (-1.9 ppm).

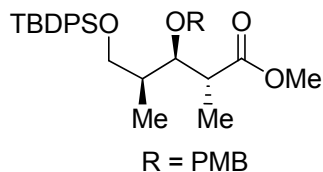
(±)-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-methyl 5-(benzyloxy)-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoate



Compound 2.106. The same procedure for compound **2.41** for radical reduction (Bu_2BOTf) was used starting with bromides **2.100** (60 mg, 0.15 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 15 % EtOAc-hexane to give the desired compound (19mg, yield = 41 %) as the more polar diastereoisomer. The ratio of 2,3-*syn* : 2,3-*anti* was found to be 1 : 1 on the basis of NMR data.

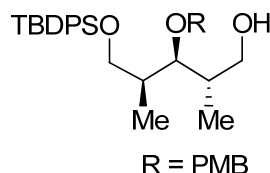
Colorless oil, R_f 0.18 (hexanes:EtOAc, 85:15); **IR** (neat) ν_{\max} = 3497, 3030, 2965, 1738, 1457 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.27 (m, 5H), 4.66 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 1.2, 9.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.22 (dd, J = 3.5, 8.0 Hz, 1H), 2.61 (qd, J = 7.0, 9.9 Hz, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.09-1.05 (m, 9H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 176.9, 138.2, 128.7, 128.03, 128.00, 91.4, 76.6, 72.7, 52.0, 43.8, 34.7, 31.3, 20.0, 19.5, 13.9, 11.3; **MS** (ESI) m/z 309.2 (M+H, 30), 201.1 (35), 183.1 (55); **HRMS** calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 309.2060, found: 309.2056 (-1.7 ppm).

(±)-(2*R*,3*R*,4*S*)-methyl-5-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-3-(4-methoxybenzyloxy)-2,4-dimethylpentanoate



Compound 2.108. To a cold solution (0°C) of **1.106**⁴ (575 mg, 1.34 mmol), *p*-methoxybenzyl-2,2,2-trichloroacetimidate (2.2 g, 8.0 mmol) in dry Et₂O (0.2 M) followed by camphorsulphonic acid (29 mg, 0.13 mmol) were added. The mixture was stirred at the same temperature for 20 h. The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH₄Cl and Et₂O. The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and brine, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (10 % ethyl acetate / *n*-hexane) to afford **2.108** (582 mg, yield = 79 %). Yellowish oil, *R_f* 0.35 (hexanes:EtOAc, 85:15); **IR** (neat) ν_{max} = 3071, 2933, 1738, 1248 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.65 (m, 4H), 7.45-7.35 (m, 6H), 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.01 (dd, *J* = 2.1, 9.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.67-3.63 (m, 4H), 3.55 (dd, *J* = 6.1, 10.0 Hz, 1H), 2.74 (qd, *J* = 7.0, 9.7 Hz, 1H), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.08 (s, 9H), 0.78 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 176.7, 159.2, 135.8, 133.9, 131.4, 129.9, 129.4, 127.9, 113.8, 80.6, 76.9, 66.3, 55.5, 51.8, 43.3, 37.5, 27.1, 19.5, 14.6, 9.9; **MS** (ESI) *m/z* 557.3 (M+Na, 83), 535.2 (M+H, 10), 437.2 (100); **HRMS** calcd for C₃₂H₄₂O₅SiNa [M+Na]⁺: 557.2699, found: 557.2718 (3.4 ppm).

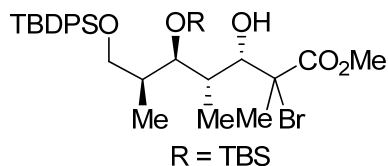
(±)-(2*S*,3*S*,4*S*)-5-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-3-(4-methoxybenzyloxy)-2,4-dimethylpentan-1-ol



Compound 2.110. The same procedure for compound **2.39** for reduction (DIBAL-H) was used starting with ester **2.108** (100 mg, 0.18 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 25 % EtOAc-hexane to give the desired compound **2.110** (88 mg, yield = 94 %).

Yellowish oil, *R_f* 0.12 (hexanes:EtOAc, 80:20); **IR** (neat) ν_{max} = 3454, 3070, 2932, 1513, 1248 cm^{-1} ; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71-7.67 (m, 4H), 7.46-7.38 (m, 6H), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.60 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.72-3.60 (m, 5H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.11 (s, 9H), 0.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 135.9, 133.9, 130.8, 130.0, 129.8, 128.6, 128.0, 114.1, 84.0, 75.1, 67.2, 66.6, 55.5, 38.8, 38.1, 27.2, 19.5, 15.2, 10.8; **MS** (ESI) *m/z* 529.3 (*M*+Na, 100), 507.3 (*M*+H, 60); **HRMS** calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{O}_4\text{Si}$ [*M*+H]⁺: 507.2931, found: 507.2924 (-1.3 ppm).

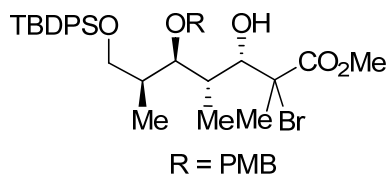
(±)-(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-methyl-2-bromo-5-(tert-butyldimethylsilyloxy)-7-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoate



Compound 2.113. The same procedure for compound **2.11** was used starting the known aldehyde **2.111**⁸ (200 mg, 0.39 mmol). The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 10 % EtOAc-hexane to give the desired compound **2.113** (225 mg, yield = 84 %). The ratio 2,3-diastereoisomers was found to be >20 : 1 on the basis of NMR data.

Colorless oil, *R_f* 0.25 (hexanes:EtOAc, 95:5); **IR** (neat) ν_{\max} = 3565, 3071, 2954, 1739, 1467, 1256 cm^{-1} ; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.65 (m, 4H), 7.45-7.36 (m, 6H), 4.26 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 2.5, 5.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.52-3.42 (m, 2H), 2.63 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 1.93-1.90 (m, 3H), 1.72-1.72 (m, 1H), 1.26-1.24 (m, 1H), 1.07 (s, 9H), 0.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) 171.4, 135.8, 134.1, 129.9, 129.8, 127.93, 127.87, 75.1, 74.2, 68.6, 67.2, 53.4, 40.1, 38.1, 27.1, 26.3, 24.2, 19.4, 18.5, 11.8, 10.5; **MS** (ESI) *m/z* 687.3 (M+Na, 100), 665.3 (M+H, 60), 279.1 (38); **HRMS** calcd for C₃₃H₅₄BrO₅Si₂ [M+H]⁺: 665.2693, found: 665.2705 (1.2 ppm).

(±)-(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-methyl-2-bromo-7-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)-3-hydroxy-5-(4-methoxybenzyloxy)-2,4,6-trimethylheptanoate



Compound 2.114. To a solution of alcohol **2.110** (70 mg, 0.133 mmol) in CH₂Cl₂ (1.3 mL) under argon, Dess-Martin periodinane (75 mg, 0.17 mmol) and NaHCO₃ (109 mg, 1.3 mmol) were added. After stirring for 3 h at r.t., the reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of sodium thiosulfate aqueous and Et₂O. The

8. For the preparation of aldehyde **2.111** : Kiyooka, S.-I.; Shahid, K. A.; Goto, F.; Okazaki, M.; Shuto, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7967.

organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated *in vacuo* to give the desired aldehyde that was used directly without any further purification.

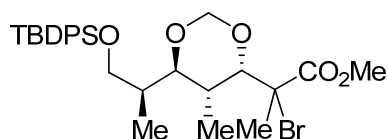
To a cold ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) solution of the crude aldehyde (69 mg, 0.133 mmol) in dry CH_2Cl_2 (10 mL), the corresponding bromoenoxysilane **1.100** (50 μL , 0.27 mmol) was added. The mixture was stirred for 1 min at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, treated slowly with $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}$ (18 μL , 0.15 mmol) and stirred for 1 hour until the aldehyde was completely consumed, as determined by TLC. The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 15 % EtOAc -hexane to give the desired compound **2.114** (78 mg, yield = 85 %). The ratio of 2,3-bromides was found to be 1 : 1 on the basis of NMR data.

Less polar diastereoisomer : Colorless oil, R_f 0.30 (hexanes: EtOAc , 85:15); **IR** (neat) ν_{max} = 3536, 3070, 2933, 1736, 1248 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66-7.64 (m, 4H), 7.44-7.36 (m, 6H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.67-3.61 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.55 (dd, J = 5.3, 10.1 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.08 (s, 9H), 0.98 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 159.4, 135.9, 133.9, 131.0, 129.9, 129.7, 127.9, 114.0, 82.9, 75.1, 74.1, 67.9, 66.6, 55.5, 53.4, 37.9, 37.1, 27.2, 24.9, 19.5, 11.8; **MS** (ESI) m/z 695.2 ($\text{M}+\text{Na}$, 70), 671.3 ($\text{M}+\text{H}$, 10), 493.2 (100); **HRMS** calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{O}_6\text{SiBrNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 693.2223, found: 693.2202 (-2.1 ppm).

More polar diastereoisomer : Colorless oil, R_f 0.24 (hexanes: EtOAc , 85:15); **IR** (neat) ν_{max} = 3520, 3070, 2933, 1741, 1249 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.65 (m, 4H), 7.45-7.36 (m, 6H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.68-3.65 (m, 3H), 3.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.24-1.20 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.08 (s, 9H), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 7.0 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 176.7, 159.4, 135.9, 133.9, 131.0, 129.9, 129.8, 127.9, 114.1, 84.0,

75.5, 74.9, 67.2, 66.5, 55.5, 53.5, 38.2, 35.8, 27.2, 24.4, 19.5, 12.3; **MS** (ESI) m/z 695.2 ($M+Na$, 25), 671.3 ($M+H$, 10), 493.2 (100); **HRMS** calcd for $C_{35}H_{47}O_6SiBrNa$ [$M+Na$] $^+$: 693.2223, found: 693.2212 (-1.6 ppm).

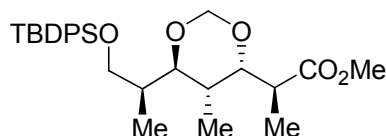
(±)-Methyl-2-bromo-2-((4*S*,5*R*,6*R*)-6-((*S*)-1-(tert-butyldiphenylsilyloxy)propan-2-yl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl)propanoate



Compound 2.115. Under argon atmosphere, to a stirred solution of bromoester **2.113** (180 mg, 0.26 mmol) in an equal volume of dry dimethoxymethane (3 mL) and dry $CHCl_3$ (3 mL) at r.t. was added P_2O_5 (700 mg, 5.2 mmol) and the resulting solution was stirred at the same temperature for 24 h. The reaction was cooled to 0°C and quenched by slow addition of water followed by ether. Then, the organic layer was washed with sat $NaHCO_3$ and sat. NaCl, dried over anhydrous $MgSO_4$, evaporated and purified by flash column chromatography (5% ethyl acetate / *n*-hexane) to afford **2.115** (126 mg, yield = 88 %).

Colorless oil, R_f 0.12 (hexanes:EtOAc, 95:5); **IR** (neat) ν_{max} = 3070, 2956, 1742, 1263 cm^{-1} ; **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65-7.60 (m, 4H), 7.45-7.36 (m, 6H), 5.01 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H) 3.66-3.62 (m, 2H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.36-2.30 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) 170.4, 135.8, 133.6, 133.5, 130.0, 128.0, 89.6, 82.3, 78.9, 65.8, 63.2, 53.2, 33.6, 32.1, 27.0, 24.5, 19.5, 15.1, 13.9; **MS** (ESI) m/z 585.2 ($M+Na$, 40), 563.2 ($M+H$, 20); **HRMS** calcd for $C_{28}H_{39}BrO_5SiNa$ [$M+Na$] $^+$: 585.1648, found: 585.1638 (-1.7 ppm).

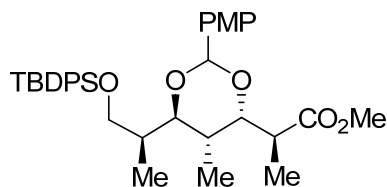
(±)-(S)-methyl-2-((4S,5R,6R)-6-((S)-1-(tert-butyldiphenylsilyloxy)propan-2-yl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl)propanoate



Compound 2.117. To a stirred solution of α -bromoesters **2.115** (66 mg, 0.12 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1 mL) at -78°C under nitrogen atmosphere, Bu_3SnH (57 μL , 0.21 mmol) and Et_3B (10 μL , 1.0 M solution in hexane) were added. The resulting suspension was stirred at -78°C , treated with 10 μL of Et_3B followed by air addition every 30 min until the reaction was judged complete by TLC (around 3 hours). A chip of 1,4-dinitrobenzene was then added to the mixture, which was stirred for an additional 15 min at -78°C . The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash-column chromatography (5% ethyl acetate / *n*-hexane) to afford compound **2.117** as a colorless oil (51 mg, yield = 89 %). The ratio of *anti* : *syn* was found to be $>20 : 1$ on the basis of NMR data.

Yellowish oil, R_f 0.19 (hexanes:EtOAc, 95:5); **IR** (neat) $\nu_{\text{max}} = 3071, 2958, 1742, 1458 \text{ cm}^{-1}$; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.63 (m, 4H), 7.44-7.36 (m, 6H), 4.83 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.79 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.89 (dd, $J = 2.3, 10.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.65-3.55 (m, 3H), 2.59 (qd, $J = 7.1, 10.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.44-2.37 (m, 1H), 1.74-1.69 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H), 1.09 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.89 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) 176.3, 135.8, 133.6, 133.5, 130.0, 128.0, 88.6, 81.1, 76.3, 66.4, 52.1, 42.2, 33.6, 30.0, 27.1, 19.5, 14.2, 12.8, 12.5; **MS** (ESI) m/z 507.2 ($\text{M}+\text{Na}$, 100), 485.3 ($\text{M}+\text{H}$, 30); **HRMS** calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 507.2543, found: 507.2527 (-3.1 ppm).

(±)-(2*S*)-methyl-2-((4*S*,5*R*,6*R*)-6-((*S*)-1-(tert-butyldiphenylsilyloxy)propan-2-yl)-2-(4-methoxybenzyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl)propanoate



Compound 2.119. The bromides **2.114** (53 mg, 0.08 mmol) were diluted in dry CH₂Cl₂ (2 mL) and cooled to 0°C. The reaction was charged with fresh molecular sieves (50 mg) and DDQ (20 mg, 0.09 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 0°C until the reaction was judged complete by TLC (around 3 h). The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and Et₂O. The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and brine, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated to give the desired bromides **2.116**. To a stirred solution of crude α-bromoesters **2.116** (53mg, 0.08 mmol) in dry CH₂Cl₂ (1 mL) at -78 °C under nitrogen atmosphere, Bu₃SnH (33 μL, 0.12 mmol) and Et₃B (10 μL, 1.0 M solution in hexane) were added. The resulting suspension was stirred at -78°C, treated with 0.2 equiv. of Et₃B followed by air addition every 30 min until the reaction was judged complete by TLC (around 3 hours). A chip of 1,4-dinitrobenzene was then added to the mixture, which was stirred for an additional 15 min at -78 °C. The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH₄Cl and Et₂O. The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and brine, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash-column chromatography to afford compound **2.119** as a colorless oil (23 mg, yield = 68 %). The ratio of 2,3-*anti* : 2,3-*syn* was found to be >20 : 1 on the basis of NMR data.

Colorless oil, *R_f* 0.22 (hexanes:EtOAc, 80:20); **IR** (neat) ν_{\max} = 3070, 2933, 1740, 1248 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.66 (m, 4H), 7.44-7.38 (m, 4H), 7.34-7.28 (m, 4H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.06 (dd, *J* = 4.3, 10.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.85 (qd, *J*

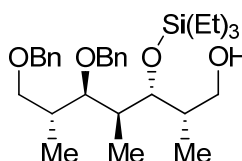
= 6.9, 10.7 Hz, 1H), 2.20-2.13 (m, 2H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.09 (s, 9H), 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 175.6, 159.8, 135.8, 133.9, 132.5, 129.9, 127.9, 127.5, 113.5, 97.8, 78.4, 73.2, 65.7, 55.5, 51.9, 41.4, 39.1, 34.2, 27.1, 19.5, 14.0, 12.5, 10.4; **MS** (ESI) m/z 613.3 (M+Na, 43), 591.3 (M+H, 100), 495.2 (83); **HRMS** calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{SiNa}$ [M+Na] $^+$: 613.2961, found: 613.2967 (0.9 ppm).

Chapter 3

Reproduced in part with permission from:

Brazeau, J.-F.; Guilbault, A.-A.; Kochuparampil, J.; Mochirian, P.; Guindon, Y. *Org. Lett.* **2009**, *submitted* (Copyright 2009, American Chemical Society)

(±)-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-5,7-bis(benzyloxy)-2,4,6-trimethyl-3-(triethylsilyloxy)heptan-1-ol



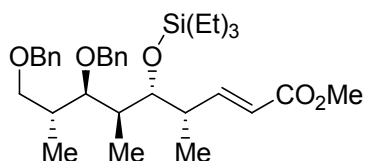
Compound 3.58. To a cold (0°C) solution of hydroxyester **2.70** (830 mg, 2.0 mmol) in dry CH₂Cl₂ (20 mL), 2,6-lutidine (350 µL, 3.0 mmol) and TESOTf (590 µL, 2.6 mmol) were added dropwise. The mixture was stirred for 2h00 at 0°C and the reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH₄Cl and Et₂O. The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and brine, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. The residue was used directly in the next step without purification.

To a cold (-40°C) solution of crude ester (1.05 g, 2.0 mmol) in dry CH₂Cl₂ (20 mL) was added dropwise DIBAL-H (6.0 mL, 1.0 M in hexanes). The resulting solution was stirred at -40°C until the ester was completely consumed, as determined by TLC. A saturated aqueous solution of NH₄Cl was poured slowly into the reaction mixture. The mixture was stirred for an additionnal 60 minutes and an equal volume of ether was added. The organic layer was successively washed twice with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and brine. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 20 % EtOAc-hexane to give the desired compound **3.58** (920 mg, yield = 92 %).

Colorless oil, *R_f* 0.20 (hexanes:EtOAc, 80:20); [*α*]_D²⁵ +13.3° (c = 0.11; CHCl₃); **IR** (neat) *ν*_{max} = 3442, 3031, 2958, 1455 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.26 (m,

10H), 4.60 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.90 (dd, $J = 1.6, 7.1$ Hz, 1H), 3.63-3.51 (m, 4H), 3.50-3.42 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.99-0.92 (m, 12H), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.63 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 139.4, 138.8, 128.6, 128.5, 128.4, 127.7, 127.5, 127.3, 81.2, 74.9, 73.9, 73.2, 72.9, 66.7, 40.6, 38.7, 37.3, 15.3, 11.0, 10.9, 7.3, 5.8; **MS** (ESI) m/z 523.4 ($\text{M}+\text{Na}$, 20), 499.4 (85), 409.2 (100); **HRMS** calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{NaSi}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 523.3220, found: 523.3224 (-0.8 ppm).

(\pm)-(4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,8*R*,*E*)-methyl-7,9-bis(benzyloxy)-4,6,8-trimethyl-5-(triethylsilyloxy)-non-2-enoate



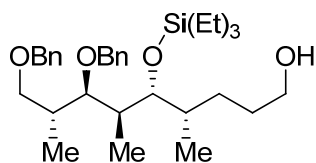
Compound 3.59. To a solution of alcohol **3.58** (630 mg, 1.26 mmol) in CH_2Cl_2 (13 mL) under argon, Dess-Martin periodinane (691 mg, 1.64 mmol) and NaHCO_3 (1.0 g, 12.6 mmol) were added. After stirring for 3 h at r.t., the reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of sodium thiosulfate aqueous and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated *in vacuo* to give the desired aldehyde that was used directly without any further purification.

Then, the aldehyde (1.20 mmol) was dissolved in dry toluene (12 mL) and $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ (1.20 g, 3.6 mmol) was added in one portion. The reaction mixture was refluxed overnight. The solvent was removed *in vacuo* and the slurry was directly purified by flash chromatography on silica gel using 15 % EtOAc -hexane to give the desired compound **3.59** (592 mg, yield = 89 %).

Colorless oil, R_f 0.27 (hexanes: EtOAc , 85:15); **IR** (neat) ν_{max} = 3064, 2956, 1725, 1455 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.25 (m, 10H), 7.02 (dd, $J = 7.2, 15.2$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.48

(s, 2H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 3.6, 8.8$ Hz, 1H), 3.53-3.49 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.96-0.90 (m, 12H), 0.63 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.2, 153.6, 139.4, 138.9, 134.0, 133.8, 128.5, 127.6, 127.2, 127.1, 120.4, 80.5, 77.9, 73.9, 73.2, 72.8, 51.6, 40.5, 40.1, 37.6, 15.4, 13.1, 11.2, 7.3, 5.8; MS (ESI) m/z 577.4 ($\text{M}+\text{Na}$, 20), 463.3 (100), 441.3 (45); HRMS calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{NaSi}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 577.3325, found: 577.3336 (1.9 ppm).

(±)-(4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,8*R*)-7,9-bis(benzyloxy)-4,6,8-trimethyl-5-(triethylsilyloxy)nonan-1-ol



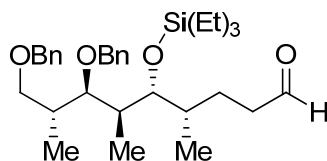
Compound 3.60. To a stirred solution of α,β -unsaturated ester **3.59** (400 mg, 0.73 mmol) in dry EtOAc (7 mL), pyridine (58 mL, 1.1 mmol) and Pd/C (80 mg, 5 % on charcoal) were added. The slurry was then placed under a positive hydrogen atmosphere and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The suspension was filtered through a silica gel pad and washed with MeOH. The solvent was removed *in vacuo* to give the desired ester.

To a cold (-78°C) solution of the unpurified ester (0.73 mmol) in dry toluene (7 mL) was added dropwise DIBAL-H (2.10 mL, 1.0 M in hexane). The resulting solution was stirred at -78°C until the ester was completely consumed, as determined by TLC. A saturated aqueous solution of potassium sodium tartrate (Rochelle salt) was carefully poured into the reaction mixture and an equal volume of ether was added. The mixture was stirred vigorously and warmed to r.t. over 2h. The organic layer was separated and successively washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and brine, dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash

chromatography on silica gel using 25 % EtOAc-hexane to give the desired compound **3.60** (331 mg, yield = 91 %).

Colorless oil, R_f 0.20 (hexanes:EtOAc, 80:20); **IR** (neat) ν_{\max} = 3378, 3030, 2957, 1455 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.24 (m, 10H), 4.60 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.66-3.59 (m, 4H), 3.57 (dd, J = 3.8, 8.8 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 3.8, 8.8 Hz, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.45-1.37 (m, 1H), 1.28-1.20 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 8.0 Hz, 9H), 0.91 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.62 (q, J = 7.9 Hz, 6H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 139.7, 139.0, 128.6, 128.5, 128.4, 127.7, 127.6, 127.2, 81.0, 78.7, 74.0, 73.3, 73.1, 63.4, 40.3, 37.7, 36.2, 31.3, 31.0, 15.4, 13.8, 11.2, 7.4, 6.1; **MS** (ESI) m/z 529.4 ($M+H$, 65), 397.3 (47), 288.3 (100); **HRMS** calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{53}\text{O}_4\text{Si}$ [$M+H$] $^+$: 529.3708, found: 529.3706 (-0.3 ppm).

(±)-(4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,8*R*)-7,9-bis(benzyloxy)-4,6,8-trimethyl-5-(triethylsilyloxy)nonanal

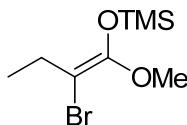


Compound 3.61. To a solution of alcohol **3.60** (302 mg, 0.57 mmol) in CH_2Cl_2 (0.1 M) under argon, Dess-Martin periodinane (315 mg, 0.75 mmol) and NaHCO_3 (479 mg, 5.7 mmol) were added. After stirring for 3 h at r.t., the reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of sodium thiosulfate aqueous and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated *in vacuo* to give the desired aldehyde **3.61** (300 mg, yield = 98 %).

Colorless oil, R_f 0.27 (hexanes:EtOAc, 90:10); **IR** (neat) ν_{\max} = 3030, 2958, 1726, 1455 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 9.75 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 10H), 4.58 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.67-3.61 (m, 2H), 3.58-3.51 (m, 2H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 2H), 1.56-1.49 (m, 1H), 1.03 (d, J

= 6.9 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.9 Hz, 9H), 0.90 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.62 (q, J = 7.9 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 202.7, 139.7, 139.0, 128.6, 128.5, 127.7, 127.4, 127.2, 127.1, 81.0, 78.4, 74.0, 73.3, 73.0, 42.6, 40.5, 37.5, 35.8, 27.4, 15.4, 13.3, 11.0, 7.4, 6.1.

(2-bromo-1-methoxybut-1-enyloxy)trimethylsilane



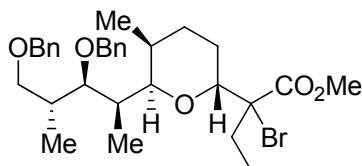
Compound 3.45. A solution of *n*-butyllithium (50 mL, 125 mmol, 2.50 M in hexanes) was added via cannula to diisopropylamine (17.6 mL, 125 mmol) in THF (200 mL) at -78°C . The resulting suspension was stirred for 15 min. and methyl-2-bromobutyrate (12 mL, 104 mmol). After 15 min of stirring at the same temperature, TMSCl (19.7 mL, 156 mmol) was added over 10 min. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature after which THF was removed with a rotary evaporator. Then, the residue was mixed with dry hexane (50 mL) and filtered. After removal of the solvent, the residue was distilled under a reduced pressure to give **3.45** (17.6 g, 67 %, bp $73-74^\circ\text{C}/0.1$ mmHg), which contained methyl 2-bromo-2-trimethylsilylbutanoate (15–20%).

Yellowish oil; IR (neat) ν_{max} = 2968, 1677, 1253 cm^{-1} ;

Z-isomer: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.61 (s, 3H), 2.35 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.26 (s, 9H).

E-isomer: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.61 (s, 3H), 2.43 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.30 (s, 9H).

(±)-methyl-2-((2*R*,5*S*,6*R*)-6-((2*S*,3*R*,4*R*)-3,5-bis(benzyloxy)-4-methylpentan-2-yl)-5-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-2-bromobutanoate



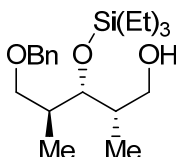
Compound 3.63. To a cold (-78°C) solution of aldehyde **3.61** (160 mg, 0.30 mmol) in dry CH₂Cl₂ (2 mL), a solution of BiBr₃ (136 mg, 0.3 mmol.) in MeCN (600 μL) was added dropwise. The mixture was stirred for 2 minutes at -78°C and enol ether **3.45** (125 μL, 0.60 mmol) was added. The mixture was stirred for an additional 60 minutes at -78°C. The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH₄Cl and Et₂O. The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and brine, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 10 % EtOAc-hexanes to give a colorless oil containing the desired compounds **3.63** as a mixture of 2,3-isomers (126 mg, yield = 74 %) and some unidentified side products. The 6,7-*anti* : *syn* ratio was found to be >20 : 1 and the 2,3-*anti* : *syn* ratio was found to be 1 : 1 on the basis of NMR data.

Colorless oil, *R_f* 0.25 (hexanes:EtOAc, 90:10); **IR** (neat) ν_{max} = 3029, 2974, 1738, 1452, 1263 cm⁻¹; **Diastereoisomer A** : ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.24 (m, 10H), 4.80 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.02 (dd, *J* = 3.6, 10.2 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 0.9, 9.2 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 3.1, 10.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (dd, *J* = 3.6, 8.8 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 5.8, 8.7 Hz, 1H), 2.25 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.07-1.87 (m, 5H), 1.64-1.59 (m, 1H), 1.45-1.36 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). **Diastereoisomer B** : ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.24 (m, 10H), 4.83 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.02 (dd, *J* = 4.0, 10.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 3.0, 10.2 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.61 (dd, *J* = 3.3, 8.8 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 6.7, 8.7 Hz, 1H), 2.25

Less polar diastereoisomer : Colorless oil, R_f 0.36 (hexanes:EtOAc, 90:10); **IR** (neat) ν_{\max} = 3029, 2962, 1741 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.27 (m, 10H), 4.69 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.56-4.46 (m, 4H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.42-3.27 (m, 2H), 2.71 (dt, J = 5.3, 9.6 Hz, 1H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.53-1.41 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 7.0 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 175.2, 139.6, 139.0, 128.3, 128.2, 127.8, 127.5, 127.2, 127.1, 78.9, 75.7, 74.9, 73.8, 73.3, 73.2, 54.3, 51.5, 37.8, 37.2, 31.1, 26.7, 23.1, 22.5, 15.0, 12.2, 11.7, 9.9; **MS** (ESI) m/z 497.3 ($\text{M}+\text{H}$, 100), 389.3 (45), 288.3 (30); **HRMS** calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 497.3262, found: 497.3251 (-2.1 ppm).

More polar diastereoisomer : Colorless oil, R_f 0.29 (hexanes:EtOAc, 90:10); **IR** (neat) ν_{\max} = 3029, 2962, 1741 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.27 (m, 10H), 4.59-4.47 (m, 4H), 3.92-3.89 (m, 1H), 3.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.60-3.54 (m, 3H), 2.88 (dt, J = 3.1, 10.8 Hz, 1H), 2.11-2.06 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.95-1.81 (m, 3H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.49- 1.45 (m, 1H), 1.20-1.17 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.80 (t, J = 7.4 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 174.9, 139.5, 138.8, 128.2, 128.1, 127.6, 127.3, 127.2, 127.0, 126.6, 79.2, 73.9, 73.7, 73.5, 73.0, 72.9, 51.4, 48.2, 37.2, 37.0, 28.9, 26.6, 23.4, 22.9, 14.9, 11.9, 11.6, 9.3; **MS** (ESI) m/z 497.3 ($\text{M}+\text{H}$, 100), 389.3 (45), 288.3 (40); **HRMS** calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{O}_5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 497.3262, found: 497.3253 (-1.7 ppm).

(2*S*,3*R*,4*S*)-5-(benzyloxy)-2,4-dimethyl-3-(triethylsilyloxy)pentan-1-ol



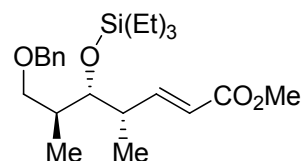
Compound 3.75. To a cold (0°C) solution of hydroxyester **1.105** (509 mg, 1.92 mmol) in dry CH_2Cl_2 (19 mL), 2,6-lutidine (358 μL , 3.1 mmol) and TESOTf (522 μL , 2.30 mmol) were added dropwise. The mixture was stirred for 2h at 0°C and the reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated. The residue was used directly in the next step without purification.

To a cold (-40°C) solution of crude ester in dry CH_2Cl_2 (19 mL) was added dropwise DIBAL-H (5.8 mL, 1.0 M in hexanes). The resulting solution was stirred at -40°C until the ester was completely consumed, as determined by TLC. A saturated aqueous solution of NH_4Cl was poured slowly into the reaction mixture. The mixture was stirred for an additionnal 60 min. and an equal volume of ether was added. The organic layer was successively washed twice with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine,

dried (MgSO₄), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 20 % EtOAc-hexane to give the desired compound **3.75** (656 mg, yield = 97 %).

Colorless oil, *R_f* 0.20 (hexanes:EtOAc, 90:10); [α]_D²⁵ -7.4 (*c* 1.2; CHCl₃); **IR** (neat) ν_{max} = 3412, 3031, 2957, 1456 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.32 (m, 4H), 7.30-7.26 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 3.2, 6.3 Hz, 1H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.50 (dd, *J* = 5.6, 10.5 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 6.9, 9.0 Hz, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.60 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 138.5, 128.3, 127.6, 127.5, 75.2, 73.1, 72.9, 66.1, 38.9, 37.6, 15.1, 11.5, 7.1, 5.4; **MS** (ESI) *m/z* 261.1 ([M-TES+Na], 100), 239.1 (65); **HRMS** calcd for C₁₄H₂₂O₃Na [M-TES+Na]⁺ : 261.1467, found: 261.1467 (-1.0 ppm).

(4*S*,5*R*,6*S*,*E*)-methyl 7-(benzyloxy)-4,6-dimethyl-5-(triethylsilyloxy)hept-2-enoate



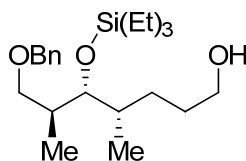
Compound 3.76. To a solution of alcohol **3.75** (1.0 g, 2.84 mmol) in CH₂Cl₂ (28 mL) under argon, Dess-Martin periodinane (1.56 g, 3.6 mmol) and NaHCO₃ (2.40 g, 28 mmol) were added. After stirring for 3 h at r.t., the reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of sodium thiosulfate aqueous and Et₂O. The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and brine, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated *in vacuo* to give the desired aldehyde.

Then, the crude aldehyde was dissolved in dry toluene (30 mL) and Ph₃P=CHCO₂Me (2.86 g, 8.6 mmol) was added in one portion. The reaction mixture was refluxed overnight. The solvent was removed *in vacuo* and the slurry was directly purified by

flash chromatography on silica gel using 10 % EtOAc-hexane to give the desired compound **3.76** (1.05 g, yield = 91 %).

Colorless oil, R_f 0.39 (hexanes:EtOAc, 90:10); $[\alpha]_D^{25}$ -16.8 (c 1.2, CHCl_3); **IR** (neat) ν_{max} = 3031, 2956, 1726, 1456 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.31 (m, 4H), 7.28-7.25 (m, 1H), 6.96 (dd, J = 7.9, 15.8 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 1.2, 15.8 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 4.8, 9.1 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 7.2, 9.1 Hz, 1H), 2.58-2.50 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.9 Hz, 9H), 0.58 (q, J = 7.9 Hz, 6H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 167.3, 153.1, 138.8, 128.5, 127.7, 127.6, 120.5, 77.6, 73.2, 72.3, 51.6, 40.6, 38.2, 15.2, 14.5, 7.2, 5.5; **MS** (ESI) m/z 429.3 ($\text{M}+\text{Na}$, 60), 407.3 ($\text{M}+\text{H}$, 15), 315.2 (100); **HRMS** calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 407.2618, found: 407.2633 (3.8 ppm).

(4*S*,5*R*,6*S*)-7-(benzyloxy)-4,6-dimethyl-5-(triethylsilyloxy)heptan-1-ol



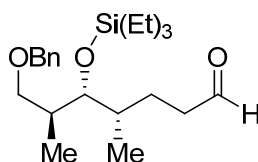
Compound 3.77. To a stirred solution of α,β -unsaturated ester **3.76** (860 mg, 2.1 mmol) in dry MeOH (20 mL), pyridine (110 μL , 2.1 mmol) and Pd/C (172 mg, 10 % on charcoal) were added. The slurry was then placed under a positive hydrogen atmosphere and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The suspension was filtered through a silica gel pad and washed with MeOH. The solvent was removed *in vacuo* to give the desired ester.

To a cold (-78°C) solution of the unpurified ester (2.1 mmol) in dry CH_2Cl_2 (21 mL), DIBAL-H (6.3 mL, 1.0 M in hexane) was slowly added. The resulting solution was stirred at -78°C until the ester was completely consumed, as determined by TLC. A saturated aqueous solution of potassium sodium tartrate (Rochelle salt) was carefully poured into the reaction mixture and an equal volume of ether was added. The mixture

was stirred vigorously and warmed to r.t. over 2h. The organic layer was separated and successively washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and brine. The organic layer was dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to give the desired compound **3.77** (702 mg, yield = 88 %).

Colorless oil, R_f 0.25 (hexanes:EtOAc, 80:20); $[\alpha]_D^{25} -13.8$ (c 1.1, CHCl_3); **IR** (neat) $\nu_{\text{max}} = 3057, 2956, 1456 \text{ cm}^{-1}$; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.31 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 4.51 (d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.46 (d, $J = 12.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.61 (b t, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.55 (dd, $J = 4.4, 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.47 (dd, $J = 3.4, 6.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.29 (dd, $J = 7.3, 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 1.94 (ddd, $J = 4.6, 7.2, 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.54-1.47 (m, 1H), 1.46-1.37 (m, 2H), 1.31-1.25 (m, 2H), 1.23-1.14 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H), 0.94 (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 9H), 0.85 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H), 0.58 (q, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 6H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 138.9, 128.5, 127.8, 127.6, 78.3, 73.3, 73.2, 63.3, 37.8, 36.2, 31.0, 30.5, 15.5, 14.2, 7.3, 5.7; **MS** (ESI) m/z 403.3 ($\text{M}+\text{Na}$, 72), 289.2 (100); **HRMS** calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 403.2644, found: 403.2648 (0.9 ppm).

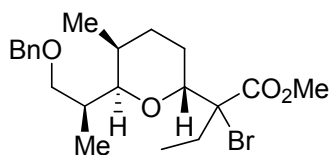
(4*S*,5*R*,6*S*)-7-(benzyloxy)-4,6-dimethyl-5-(triethylsilyloxy)heptanal



Compound 3.70. To a solution of alcohol **3.77** (573 mg, 1.5 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) under argon, Dess-Martin periodinane (826 mg, 1.9 mmol) and NaHCO_3 (1.27g, 15 mmol) were added. After stirring for 3 h at r.t., the reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of sodium thiosulfate and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated *in vacuo* to give the aldehyde **3.70** (500 mg, yield = 88 %).

Colorless oil, R_f 0.38 (hexanes:EtOAc, 85:15); **IR** (neat) ν_{\max} = 3056, 2958, 1726, 1455 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 9.77 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 4.53 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.34 (dd, J = 7.1, 9.0 Hz, 1H), 2.52-2.26 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.54-1.46 (m, 1H), 0.98-0.95 (m, 12H), 0.87 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.61 (q, J = 7.9 Hz, 6H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 202.9, 138.9, 128.5, 127.8, 127.6, 77.8, 73.2, 73.1, 42.5, 38.0, 35.9, 26.9, 15.3, 13.8, 7.3, 5.7.

Methyl 2-((2*R*,5*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-5-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-2-bromobutanoate



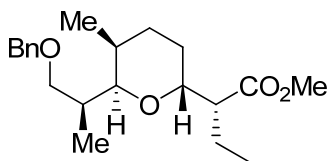
Compound 3.73. To a cold (-78°C) solution of crude aldehyde **3.70** (569 mg, 1.50 mmol) in dry CH_2Cl_2 (15 mL), a solution of BiBr_3 (676 mg, 1.50 mmol) in MeCN (3 mL) was added dropwise. The mixture was stirred for 2 minutes at -78°C and enol ether **3.45** (611 μL , 3 mmol) was added. The mixture was stirred for an additional 60 minutes at -78°C and the reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 10 % EtOAc-hexanes to give 3,7-*anti* bromides **3.73** (549 mg, yield = 85 %). The ratio of 2,3-bromides was found to be 1 : 1 on the basis of NMR data.

Less polar diastereoisomer : Colorless oil, R_f 0.34 (hexanes:EtOAc, 90:10); $[\alpha]_D^{25}$ -24.7 (c 0.7, CHCl_3); **IR** (neat) ν_{\max} = 3032, 2964, 1738, 1454 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.30 (m, 4H), 7.29-7.24 (m, 1H), 4.55 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 6.4, 10.2 Hz, 1H), 3.77-3.73 (m, 4H), 3.70 (dd, J = 3.3, 8.9 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 7.9, 8.8 Hz, 1H), 2.18-2.09 (m, 2H), 2.09-2.02 (m, 1H),

1.98-1.86 (m, 3H), 1.63-1.55 (m, 1H), 1.31-1.21 (m, 1H), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 139.0, 128.4, 127.8, 127.5, 77.4, 76.3, 75.6, 73.2, 73.1, 53.3, 35.0, 32.1, 29.2, 27.6, 22.7, 16.0, 14.2, 11.0; **MS** (ESI) m/z 427.0 ($\text{M}+\text{H}$, 100); **HRMS** calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 424.1484, found: 427.1493 (2.1 ppm).

More polar diastereoisomer : Colorless oil, R_f 0.27 (hexanes:EtOAc, 90:10); $[\alpha]_D^{25}$ -26.3 (c 0.4, CHCl_3); **IR** (neat) ν_{max} = 3032, 2964, 1760, 1454 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.31 (m, 4H), 7.28-7.24 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 4.7, 10.2$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 3.7, 9.9$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (dd, $J = 3.4, 9.0$ Hz, 1H), 3.32 (dd, $J = 8.2, 8.8$ Hz, 1H), 2.08-1.80 (m, 6H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.34-1.24 (m, 1H), 0.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 139.2, 128.5, 127.7, 127.5, 78.1, 78.0, 77.4, 76.0, 73.2, 53.4, 34.7, 31.8, 29.8, 27.4, 22.9, 16.2, 14.4, 10.3; **MS** (ESI) m/z 427.1 ($\text{M}+\text{H}$, 80), 279.0 (38); **HRMS** calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 427.1484, found: 427.1473 (-2.6 ppm).

Methyl 2-((2*R*,5*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-5-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)butanoate



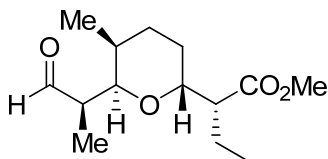
Compound 3.74 and 3.79. To a solution of the appropriate α -bromoesters **3.73** (109 mg, 0.26 mmol) in dry toluene (2.6 mL) at -78°C , Bu_3SnH (103 μL , 0.38 mmol) and Et_3B (51 μL , 1.0 M solution in hexane) were added. The resulting suspension was stirred at -78°C then 0.2 equiv. of Et_3B followed with air was added every 30 min until the reaction was judged complete by TLC (around 3 hours). 1,4-Dinitrobenzene (20 mg) was then added to the solution, and the solvent was removed *in vacuo*. The remaining residue was purified by flash chromatography on silica gel to give a mixture of

compounds **3.74** and **3.79** (80 mg, yield = 91 %). The ratio of 2,3-products was found to be 1 : 2 on the basis of NMR data.

Compound 3.79 (2,3-*syn*) : Colorless oil, R_f 0.25 (hexanes:EtOAc, 90:10); $[\alpha]_D^{25}$ -26.2 (c 0.9, CHCl₃); **IR** (neat) ν_{\max} = 3032, 2964, 1734, 1455 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.30 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 4.51 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 5.2, 11.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.52 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 2.3, 10.1 Hz, 1H), 3.02 (dt, J = 3.6, 10.7 Hz, 1H), 2.00-1.86 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 3H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.50-1.44 (m, 1H), 1.15-1.09 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.82 (t, J = 7.5 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 175.4, 139.0, 128.4, 127.6, 127.5, 73.8, 73.1, 72.4, 72.3, 51.7, 46.8, 36.1, 28.2, 26.5, 22.3, 22.0, 13.4, 11.6, 11.2; **MS** (ESI) m/z 371.2 (M+Na, 100), 314.2 (61), 241.2 (33); **HRMS** calcd for C₂₁H₃₂O₄Na [M+Na]⁺: 371.2198, found: 371.2183 (-4.1 ppm).

Compound 3.74 (2,3-*anti*) : Colorless oil, R_f 0.19 (hexanes:EtOAc, 90:10); $[\alpha]_D^{25}$ -45.3 (c 1.5, CHCl₃); **IR** (neat) ν_{\max} = 3030, 2965, 1737, 1455 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.30 (m, 4H), 7.27-7.23 (m, 1H), 4.51 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 5.9, 11.2 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 3.4, 8.9 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.36 (dd, J = 2.4, 10.0 Hz, 1H), 3.03 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 2.95 (dt, J = 4.6, 10.7 Hz, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.87-1.70 (m, 3H), 1.50-1.35 (m, 4H), 0.95 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 174.9, 139.1, 128.5, 127.7, 127.5, 74.9, 74.3, 73.7, 73.2, 51.4, 48.0, 36.0, 28.3, 26.2, 23.1, 20.0, 13.3, 12.0, 11.4; **MS** (ESI) m/z 371.2 (M+Na, 100), 317.2 (65), 241.2 (35); **HRMS** calcd for C₂₁H₃₂O₄Na [M+Na]⁺: 371.2198, found: 371.2191 (-2.0 ppm).

(*R*)-methyl 2-((2*R*,5*S*,6*R*)-5-methyl-6-((*R*)-1-oxopropan-2-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)butanoate



Compound 3.80. To a stirred solution of ester **3.74** (68 mg, 0.2 mmol) in dry MeOH (2 mL), PdCl₂ (70 mg, 0.4 mmol) was added. The slurry was then placed under a positive hydrogen atmosphere and the reaction mixture was stirred at room temperature until the starting material was completely consumed, as determined by TLC. The suspension was filtered through a silica gel pad and washed with MeOH. The solvent was removed *in vacuo* to give the corresponding alcohol (43 mg, yield = 83 %). The ¹H NMR spectrum of the crude alcohol was consistent with the one reported in the literature.⁹

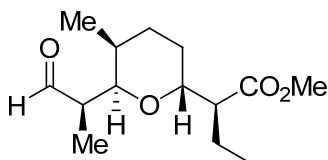
Colorless oil, *R_f* 0.35 (hexanes:EtOAc, 70:30); [α]_D²⁵ −35.5 (*c* 1.4, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.01 (dd, *J* = 6.0, 11.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.59 (dd, *J* = 2.1, 10.0 Hz, 1H), 3.51 (ddd, *J* = 2.5, 8.7, 11.1 Hz, 1H), 3.39 (ddd, *J* = 3.3, 6.8, 10.3 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 3.8, 8.8 Hz, 1H), 3.06 (dt, *J* = 4.4, 10.9 Hz, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.53-1.37 (m, 4H), 0.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

To a solution of the crude alcohol (25 mg, 0.1 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) under argon, Dess-Martin periodinane (54 mg, 0.13 mmol) and NaHCO₃ (83 mg, 1.0 mmol) were added. After stirring for 4 h at r.t., the reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of sodium thiosulfate and Et₂O. The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and brine, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated *in vacuo* to give the aldehyde **3.80** (24 mg, yield = 99 %). The ¹H NMR spectrum of **3.80** was consistent with the one reported in the literature.⁸

Colorless oil, *R_f* 0.42 (hexanes:EtOAc, 85:15); IR (neat) *v*_{max} = 2946, 1735, 1460 cm^{−1}; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.49 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.96 (ddd, *J* = 1.4, 5.8, 10.9 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 2.4, 10.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.95 (dt, *J* = 4.2, 10.9 Hz, 1H), 2.34 (dq, *J* = 3.5, 7.0, 10.3 Hz, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.54-1.36 (m, 4H), 0.97 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 205.4, 174.8, 75.1, 73.6, 51.8, 48.5, 29.9, 28.1, 25.8, 22.9, 20.2, 12.1, 11.6, 9.9; MS (ESI) *m/z* 279.1 (M+Na, 100), 257.2 (45), 199.1 (40); HRMS calcd for C₁₄H₂₄O₄Na [M+Na]⁺: 279.1572, found: 279.1568 (−1.5 ppm).

9. Larossa, I.; Romea, P.; Urpì, F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 526.

(S)-methyl 2-((2R,5S,6R)-5-methyl-6-((R)-1-oxopropan-2-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)butanoate



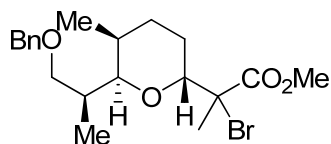
Compound 3.81. To a stirred solution of ester **3.81** (43 mg, 0.12 mmol) in dry MeOH (1 mL), PdCl₂ (43 mg, 0.24 mmol) was added. The slurry was then placed under a positive hydrogen atmosphere and the reaction mixture was stirred at room temperature until the starting material was completely consumed, as determined by TLC. The suspension was filtered through a silica gel pad and washed with MeOH. The solvent was removed *in vacuo* to give the corresponding alcohol (25 mg, yield = 79 %).

Colorless oil, *R_f* 0.38 (hexanes:EtOAc, 70:30); [α]_D²⁵ -30.4 (*c* 1.1, CHCl₃); **IR** (neat) ν_{max} = 3451, 2965, 1733, 1460 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 3.98 (dd, *J* = 5.4, 10.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.59 (dd, *J* = 8.3, 10.0 Hz, 1H), 3.51 (ddd, *J* = 3.1, 8.5, 11.2 Hz, 1H), 3.07 (dt, *J* = 3.7, 10.8 Hz, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.90-1.74 (m, 4H), 1.68-1.57 (m, 1H), 1.48-1.39 (m, 3H), 1.17-1.11 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.74 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 174.9, 78.9, 74.0, 69.2, 51.8, 46.7, 37.1, 28.6, 26.0, 22.3, 21.8, 12.7, 11.7, 11.5; **MS** (ESI) *m/z* 281.2 (M+Na, 100), 259.2 (M+H, 52), 227.2 (17); **HRMS** calcd for C₁₄H₂₆O₄Na [M+Na]⁺ : 281.1729, found: 281.1733 (1.5 ppm).

To a solution of the crude alcohol (27 mg, 0.1 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) under argon, Dess-Martin periodinane (57 mg, 0.13 mmol) and NaHCO₃ (85 mg, 1.0 mmol) were added. After stirring for 4 h at r.t., the reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of sodium thiosulfate and Et₂O. The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and brine, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated *in vacuo* to give the aldehyde **3.81** (25 mg, yield = 79 %).

Colorless oil, R_f 0.28 (hexanes:EtOAc, 85:15); **IR** (neat) ν_{\max} = 2944, 1732, 1460 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 9.74 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.90 (ddd, J = 2.3, 4.7, 7.5 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 2.7, 10.1 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.92 (dt, J = 3.7, 10.5 Hz, 1H), 2.52 (dq, J = 3.3, 7.0, 10.2 Hz, 1H), 1.98-1.80 (m, 3H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.57-1.47 (m, 2H), 1.22-1.15 (m, 1H), 0.99 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.5 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 205.1, 174.9, 74.0, 73.7, 51.8, 48.2, 47.5, 28.6, 26.2, 22.7, 22.5, 12.1, 11.7, 10.2; **MS** (ESI) m/z 279.1 ($\text{M}+\text{Na}$, 100), 257.2 (10); **HRMS** calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 279.1572, found: 279.1563 (-3.3 ppm).

(\pm)-Methyl 2-((2*R*,5*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-5-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-2-bromopropanoate

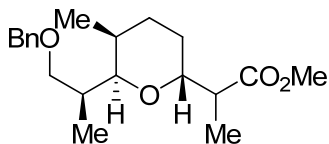


Compound 3.82. The procedure for cycloetherification with aldehyde **3.70** (40 mg, 0.11 mmol) and enol ether **1.100** (39 μL , 0.21 mmol) was used (see procedure for the synthesis of **3.73**). The residue was purified by flash chromatography (hexanes:EtOAc, 85:15) on silica gel to give the alcohol **3.82** (32 mg, yield = 73 %).

Less polar diastereoisomer : colorless oil, R_f 0.56 (hexanes:EtOAc, 90:10); **IR** (neat) ν_{\max} = 1736 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.33 (m, 4H), 7.31-7.26 (m, 1H), 4.55 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 4.8, 10.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (dd, J = 3.7, 9.9 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 3.1, 8.7 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 6.3, 8.7 Hz, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.36-1.26 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 7.1 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 139.1, 128.5, 127.8, 127.6, 77.1, 75.3, 73.2, 72.5, 62.9, 53.3, 35.1, 29.0, 27.9, 23.1, 20.5, 15.7, 14.2; **HRMS** calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{BrO}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 413.1327, found : 413.1324 (0.4 ppm).

More polar diastereoisomer : colorless oil, R_f 0.46 (hexanes:EtOAc, 90:10); **IR** (neat) $\nu_{\max} = 1736 \text{ cm}^{-1}$; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.32 (m, 4H), 7.30-7.26 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 11.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.52 (d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.13 (dd, $J = 4.5, 10.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.51 (dd, $J = 7.2, 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 2.09-1.92 (m, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.37-1.26 (m, 1H), 0.99 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H), 0.96 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H); **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 139.1, 128.5, 127.8, 127.6, 77.4, 76.2, 73.3, 73.0, 66.1, 53.4, 34.5, 30.2, 27.6, 24.5, 22.8, 16.5, 14.7; **HRMS** calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{BrO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 413.1327, found : 413.1313 (-2.3 ppm).

(±)-methyl 2-((2*R*,5*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-5-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate



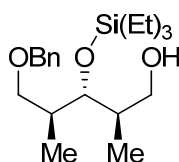
Compound 3.83. The procedure for radical reduction with **3.82** (30 mg, 0.06 mmol) was used (see procedure for the synthesis of **3.74**). The residue was purified by flash chromatography (hexanes:EtOAc, 90:10) on silica gel to give the ester **3.83** (18 mg, yield = 78 %).

Less polar diastereoisomer : colorless oil, R_f 0.54 (hexanes:EtOAc, 85:15); **IR** (neat) $\nu_{\max} = 1736 \text{ cm}^{-1}$; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.32 (m, 4H), 7.31-7.26 (m, 1H), 4.51 (d, $J = 11.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.46 (d, $J = 11.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.90 (dd, $J = 5.5, 10.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.59-3.51 (m, 2H), 3.36 (dd, 1H, $J = 2.3, 10.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.00-1.75 (m, 4H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.24-1.18 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H), 0.97 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H), 0.95 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H); **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 176.2, 139.0, 128.5, 127.8, 127.6, 75.0, 73.3, 72.6, 72.4, 51.9, 39.3, 36.2, 28.2, 26.6, 21.9, 14.5, 13.5, 11.3; **HRMS** calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 335.2222, found : 335.2210 (-2.1 ppm).

More polar diastereoisomer : colorless oil, R_f 0.48 (hexanes:EtOAc, 85:15); **IR** (neat) $\nu_{\max} = 1736 \text{ cm}^{-1}$; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.31 (m, 3H), 7.28-7.23 (m, 2H),

4.52 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 5.8, 10.9$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 3.4, 8.9$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 2.3, 8.7$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.39 (dd, $J = 2.3, 10.0$ Hz, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 1.98-1.72 (m, 4H), 1.52-1.45 (m, 1H), 1.44-1.38 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 175.7, 139.2, 128.5, 127.7, 127.5, 75.7, 74.3, 73.7, 73.3, 51.6, 39.9, 36.0, 28.3, 26.2, 19.7, 15.0, 13.4, 11.5; **HRMS** calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 335.2222, found : 335.2211 (-1.8 ppm).

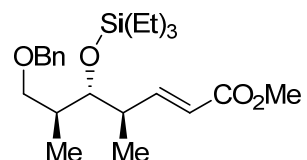
(±)-(2*R*,3*R*,4*S*)-5-(benzyloxy)-2,4-dimethyl-3-(triethylsilyloxy)pentan-1-ol



Compound 3.85. The same procedure for alcohol **3.75** was used starting with ester **1.104** (509 mg, 1.9 mmol). The residue was purified by flash chromatography (hexanes:EtOAc, 90:10) on silica gel to give the alcohol **3.85** (595 mg, yield = 89 %).

Colorless oil; R_f 0.17 (hexanes:EtOAc, 90:10); **IR** (neat) $\nu_{\text{max}} = 3428, 3030, 2956, 1410$ cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.27 (m, 5H), 4.53 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.74-3.68 (m, 2H), 3.6-3.54 (m, 1H), 3.50 (dd, $J = 5.4, 9.1$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J = 6.8, 9.1$ Hz, 1H), 2.74 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 0.96 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.64 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 138.5, 128.2, 127.4, 127.4, 79.3, 73.0, 72.4, 65.6, 38.7, 36.6, 15.9, 14.1, 6.9, 5.1; **HRMS** calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 352.2512, found : 353.2499 (-2.0 ppm).

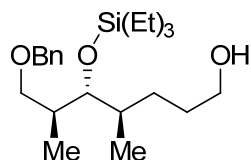
(±)-(4*R*,5*R*,6*S*,*E*)-methyl 7-(benzyloxy)-4,6-dimethyl-5-(triethylsilyloxy)hept-2-enoate



Compound 3.86. The same procedure for ester **3.76** was used starting with alcohol **3.85** (1.11 g, 3.15 mmol). The residue was purified by flash chromatography (hexanes:EtOAc, 90:10) on silica gel to give the α,β -unsaturated ester **3.86** (1.01 g, yield = 79 %).

Colorless oil; R_f 0.32 (hexanes:EtOAc, 90:10); **IR** (neat) $\nu_{\max} = 1726 \text{ cm}^{-1}$; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.29 (m, 5H), 7.06 (dd, $J = 8.5, 15.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.80 (dd, $J = 1.0, 15.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.53 (d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.47 (d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (dd, $J = 3.8, 6.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.51 (dd, $J = 4.9, 9.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.36 (dd, $J = 6.7, 9.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H), 0.97 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 9H), 0.95 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3H), 0.62 (q, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 6H); **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 167.1, 152.0, 138.6, 128.3, 127.5, 127.4, 120.4, 78.1, 73.0, 72.4, 51.4, 40.4, 38.3, 17.5, 14.6, 7.0, 5.3; **HRMS** calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 407.2612, found: 407.2605 (-1.8 ppm).

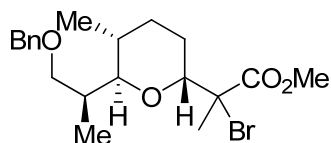
(±)-(4*R*,5*R*,6*S*)-7-(benzyloxy)-4,6-dimethyl-5-(triethylsilyloxy)heptan-1-ol



Compound 3.87. The same procedure for alcohol **3.77** was used starting with ester **3.86** (376 mg, 0.92 mmol). The residue was purified by flash chromatography (hexanes:EtOAc, 80:20) on silica gel to give the alcohol **3.87** (318 mg, yield = 91 %).

Colorless oil; R_f 0.21 (hexanes:EtOAc, 80:20); **IR** (neat) ν_{\max} = 3365 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.31 (m, 4H), 7.30-7.27 (m, 1H), 4.52 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.60 (dd, J = 4.1, 9.0 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 4.5, 5.7 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 7.8, 9.0 Hz, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.73-1.40 (m, 4H), 1.15-1.05 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.9 Hz, 9H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.60 (q, J = 7.9 Hz, 6H); **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 139.0, 128.5, 127.8, 127.6, 79.7, 73.2, 73.1, 63.6, 37.3, 36.9, 31.2, 27.7, 17.1, 16.0, 7.4, 5.7; **HRMS** calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 381.2825, found: 381.2810 (-2.6 ppm).

(\pm)-methyl 2-((2*R*,5*R*,6*R*)-6-((*S*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-5-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-2-bromopropanoate

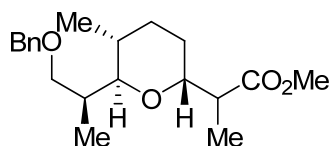


Compound 3.88. To a solution of alcohol **3.87** (197 mg, 0.52 mmol) in CH_2Cl_2 (5.2 mL), Dess-Martin periodinane (285 mg, 0.68 mmol) and NaHCO_3 (440 mg, 5.2 mmol) were added. After stirring for 3 h at r.t., the reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of sodium thiosulfate and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated *in vacuo* to give the desired aldehyde. The crude aldehyde was used directly in the next step without further purification and the procedure for cycloetherification was used (see procedure for the synthesis of **3.73**). The residue was purified by flash chromatography (hexanes:EtOAc, 90:10) on silica gel to give the α -bromoester **3.88** (152 mg, yield = 71 %).

Less polar diastereoisomer : colorless oil; R_f 0.50 (hexanes:EtOAc, 85:15); **IR** (neat) $\nu_{\max} = 1742 \text{ cm}^{-1}$; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.33 (m, 4H), 7.31-7.25 (m, 1H), 4.54 (d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.50 (d, $J = 12.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.14 (dd, $J = 4.3, 10.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (dd, $J = 3.3, 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.33 (d, $J = 10.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.28 (dd, $J = 7.5, 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H), 0.96 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 139.1, 128.5, 127.7, 127.6, 81.4, 73.5, 73.4, 72.6, 62.4, 53.2, 32.7, 26.6, 24.3, 22.7, 19.7, 18.6, 15.0; **HRMS** calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{BrO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 413.1327, found : 413.1311 (-2.7 ppm).

More polar diastereoisomer : colorless oil; R_f 0.40 (hexanes:EtOAc, 85:15); **IR** (neat) $\nu_{\max} = 1739 \text{ cm}^{-1}$; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.30 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.01 (dd, $J = 2.8, 11.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.83 (dd, $J = 3.2, 9.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.41-3.35 (m, 2H), 2.43-2.33 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.67 (dq_{app}, $J = 4.2, 12.4 \text{ Hz}$, 1H), 1.48 (dd, $J = 3.2, 13.4 \text{ Hz}$, 1H), 1.39-1.33 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H), 0.98 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 139.1, 128.5, 127.9, 127.6, 81.3, 74.0, 73.5, 72.8, 65.2, 53.4, 32.7, 26.5, 24.1, 23.7, 20.7, 18.6, 15.1; **HRMS** calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{BrO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 413.1327, found : 413.1315 (-1.8 ppm).

(±)-methyl 2-((2*R*,5*R*,6*R*)-6-((*S*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-5-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate

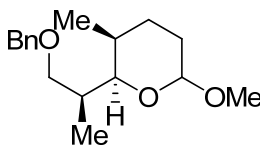


Compound 3.89 and 3.90. The procedure for radical reduction with bromides **3.88** (36 mg, 0.09 mmol) was used (see procedure for the synthesis of **3.74**). The residue was purified by flash chromatography (hexanes:EtOAc, 85:15) on silica gel to give the ester **3.89** and **3.90** (25 mg, yield = 83 %).

Less polar diastereoisomer : colorless oil, R_f 0.38 (hexanes:EtOAc, 85:15); **IR** (neat) $\nu_{\max} = 1737 \text{ cm}^{-1}$; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.33 (m, 3H), 7.31-7.25 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.30 (dd, $J = 8.1, 9.1$ Hz, 1H), 3.14 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.77 (qd, $J = 6.9, 13.8$ Hz, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.52 (dd, $J = 5.8, 11.6$ Hz, 2H), 1.42-1.33 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 175.8, 139.0, 128.5, 127.7, 127.6, 80.0, 73.3, 72.6, 72.1, 51.8, 42.5, 33.6, 29.5, 26.3, 25.6, 18.5, 16.0, 13.8; **HRMS** calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 335.2222, found : 335.2212 (-1.3 ppm).

More polar diastereoisomer : colorless oil, R_f 0.32 (hexanes:EtOAc, 85:15); **IR** (neat) $\nu_{\max} = 1739 \text{ cm}^{-1}$; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.31 (m, 4H), 7.30-7.25 (m, 1H), 4.53 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 1H), 1.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 176.1, 139.2, 128.5, 127.7, 127.5, 80.1, 73.5, 73.3, 72.1, 51.8, 42.9, 33.6, 29.6, 26.1, 24.2, 18.5, 15.7, 14.2; **HRMS** calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 335.2222, found : 335.2212 (-1.3 ppm).

(2R,3S)-2-((S)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-6-methoxy-3-methyltetrahydro-2H-pyran



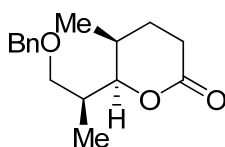
Compound 3.97. A solution of crude aldehyde 3.70 (160 mg, 0.4 mmol) and PPTS (200 mg, 0.8 mmol) in methanol (10 mL) was stirred at r.t. under N_2 for 24 h. Then, most of the solvent was removed *in vacuo* and the remaining solution was partitioned between Et_2O and sat NaHCO_3 . The organic layer was washed with brine, dried (MgSO_4) and concentrated *in vacuo*. Purification of the resulting residue by flash

chromatography (hexanes:EtOAc, 90:10) provided **3.97** (79 mg, yield = 71 %). The ratio of anomers was found to be 1 : 1 on the basis of NMR data.

Less polar diastereoisomer : Colorless oil, R_f 0.42 (hexanes:EtOAc, 90:10); **IR** (neat) ν_{\max} = 3064, 2936, 1454 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.33 (m, 4H), 7.30-7.25 (m, 1H), 4.66 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.66 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 2H), 3.48 (dd, J = 6.7, 8.6 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 3H), 1.49-1.40 (m, 2H), 0.97 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 138.7, 128.2, 127.4, 127.3, 98.5, 73.0, 72.7, 70.7, 54.3, 35.6, 27.5, 25.6, 24.3, 13.2, 10.5; **MS** (ESI) m/z 301.2 ($\text{M}+\text{Na}$, 100); **HRMS** calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 301.1774, found : 301.1768 (-2.1 ppm).

More polar diastereoisomer : Colorless oil, R_f 0.34 (hexanes:EtOAc, 90:10); **IR** (neat) ν_{\max} = 3064, 2962, 1454 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.32 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 4.56 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 5.1, 6.9 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 3.0, 8.8 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.32 (dd, J = 2.0, 10.3 Hz, 1H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 2H), 1.58-1.54 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 7.0 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 138.8, 128.2, 127.5, 127.3, 104.1, 78.6, 73.1, 72.3, 56.0, 35.7, 29.7, 27.4, 26.2, 13.3, 11.1. **MS** (ESI) m/z 301.2 ($\text{M}+\text{Na}$, 100); **HRMS** calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 301.1774, found : 301.1770 (-1.4 ppm).

(5*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-5-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-one



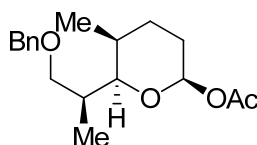
Compound 3.98. To a stirred solution of α,β -unsaturated ester **3.76** (408 mg, 1 mmol) in dry MeOH (10 mL), pyridine (60 μL , 1 mmol) and Pd/C (41 mg, 10 % on charcoal) were added. The slurry was then placed under a positive hydrogen atmosphere and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The suspension was filtered

though a silica gel pad and washed with MeOH. The solvent was removed *in vacuo* to give the desired ester.

To a solution of unpurified ester (1 mmol) in benzene (10 mL) was added PPTS (250 mg, 1 mmol) and the reaction was stirred at 60°C for 2 h. Then, it was diluted with saturated aqueous NaHCO₃ solution and the resulting mixture was extracted with ether (3X). The combined organic extracts were washed sequentially with brine. The ether extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated. Purification of the resulting residue by flash chromatography (hexanes:EtOAc, 85:15) provided lactone **3.98** (209 mg, yield = 81 %).

Colorless oil, *R_f* 0.20 (hexanes:EtOAc, 80:10); [α]_D²⁵ −31.3 (*c* 0.9, CH₂Cl₂); **IR** (neat) ν_{max} = 3030, 2968, 1738 cm^{−1}; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.30 (m, 4H), 7.29-7.25 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.19 (dd, *J* = 2.3, 10.4 Hz, 1H), 3.65-3.59 (m, 2H), 2.51 (dd, *J* = 6.4, 8.5 Hz, 2H), 2.16-2.10 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.79 (dtd, *J* = 2.9, 6.3, 9.3 Hz, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 172.0, 138.8, 128.5, 128.4, 127.6, 82.9, 73.3, 71.5, 35.8, 26.7, 26.6, 26.3, 13.4, 11.5; **MS** (ESI) *m/z* 263.2 (*M*+*H*, 100), 155.1 (69); **HRMS** calcd for C₁₆H₂₃O₃ [*M*+*H*]⁺ : 263.1642, found: 263.1651 (3.4 ppm).

(2*R*,5*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-5-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl acetate

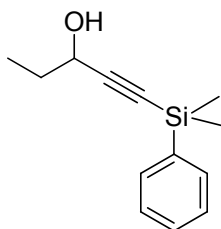


Compound 3.99. A solution of lactone **3.98** (150 mg, 0.57 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) was cooled to −78 °C and a solution of DIBAL-H (700 mL, 1.0 M in toluene) was added dropwise. After 5 h, acetic anhydride (270 μ L, 2.9 mmol), pyridine (120 μ L, 2.3 mmol), and 4-dimethylaminopyridine (85 mg, 0.68 mmol) were added. The reaction mixture was allowed to warm slowly over 0.5 h to 23 °C and it was stirred overnight. Saturated

aqueous NH_4Cl was added, and the CH_2Cl_2 was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in ether and the organic layer was washed with saturated aqueous Na_2HPO_4 (2X), NaH_2PO_4 (2X), and CuSO_4 (2X). The organic phase was dried (MgSO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification of the resulting residue by flash chromatography (hexanes:EtOAc, 90:10) provided **3.99** (138 mg, yield = 79 %).

Colorless oil, R_f 0.23 (hexanes:EtOAc, 9:1); $[\alpha]_D^{25} +11.8$ (c 0.7, CHCl_3); **IR** (neat) $\nu_{\text{max}} = 3030, 2965, 1751 \text{ cm}^{-1}$; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.30 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 5.56 (dd, $J = 2.6, 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.51 (d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.48 (d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.60 (dd, $J = 2.9, 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.45 (dd, $J = 4.4, 6.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.43 (dd, $J = 1.9, 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.81-1.65 (m, 4H), 1.63-1.58 (m, 1H), 0.97 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H), 0.95 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 169.5, 139.2, 128.4, 127.8, 127.5, 95.8, 80.2, 73.4, 72.6, 35.9, 29.7, 27.3, 25.3, 21.5, 13.4, 11.3; **MS** (ESI) m/z 329.2 ($\text{M}+\text{Na}$, 100), 247.2 (17); **HRMS** calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 329.1723, found: 329.1721 (-0.8 ppm).

(±)-1-(dimethyl(phenyl)silyl)pent-1-yn-3-ol

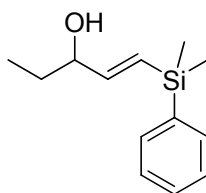


Compound 3.102. Trimethylsilylacetylene (3.3 mL, 18.7 mmol) was dissolved in THF (200 mL) at -78°C and treated with *n*-butyllithium (9 mL, 2.5 M in hexanes) over 10 min. After the reaction was stirred for 20 min, propionaldehyde (3.4 mL, 46.8 mmol) was added and the yellow solution turned colorless immediately. After the mixture was stirred for 2 h at -78°C , the reaction was quenched with aqueous saturated NH_4Cl and extracted with ethyl acetate. The organic layers were dried over MgSO_4 , and the solvent was removed *in vacuo* to afford a pale yellow oil. Purification of the resulting residue by flash chromatography (hexanes:EtOAc, 75:25) provided the desired compound **3.102**

(4.06 g, yield = 99%). The ^1H NMR spectrum of **3.102** was consistent with literature values.¹⁰

Colorless oil, R_f 0.28 (hexanes:EtOAc, 75:25); **IR** (neat) ν_{max} = 3332, 3062, 2966, 2172, 1428 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.64-7.61 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 3H), 4.36 (dd, J = 6.3, 12.2 Hz, 1H), 1.81-1.72 (m, 3H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.42 (s, 6H); **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ 136.7, 133.6, 129.5, 127.9, 108.3, 87.5, 64.2, 30.8, 9.4, -0.9; **MS** (ESI) m/z 219.1 (M+H, 98), 149.0 (100); **HRMS** calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{OSi}$ [M+H]⁺ : 219.1200, found: 219.1204 (2.0 ppm).

(±)-(E)-1-(dimethyl(phenyl)silyl)pent-1-en-3-ol



Compound 3.103. The alkyne **3.102** (3.10 g, 14.1 mmol) was dissolved in Et_2O (140 mL) and a suspension of vitride® or Red-Al® (6.45 mL, 65 % wt in toluene) at 0 °C was added. After the reaction was stirred for 1.5 h, the cooling bath was removed and the mixture stirred at room temperature for 3h00. The reaction was then quenched by addition of saturated NH_4Cl at 0°C and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and purification of the resulting residue by flash chromatography (hexanes:EtOAc, 85:15) provided the desired alcohol **3.103** (2.7 g, yield = 87 %, >20:1 mixture of the (E)- and (Z)-allylic alcohols). The ^1H NMR spectrum of **3.103** was consistent with the one reported in the literature.¹¹

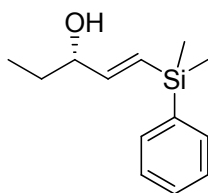
Colorless oil, R_f 0.16 (hexanes:EtOAc, 85:15); **IR** (neat) ν_{max} = 3354, 3062, 2958, 1621, 1432 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.50 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 3H), 6.13 (dd, J = 5.2, 18.8 Hz, 1H), 5.99 (dd, J = 1.2, 18.8 Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 1.62-1.51

10. Shintani, R.; Okamoto, K.; Hayashi, T. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4757.

11. Ward, R.A.; Procter, G. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 12821

(m, 3H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.35 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 150.2, 138.5, 133.8, 129.0, 127.8, 127.1, 75.8, 29.7, 9.6, -2.6; MS (ESI) m/z 243.1 ($\text{M}+\text{Na}$, 50), 203.1 (44), 163.1 (100); HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{OSiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 243.1176, found: 243.1176 (0.3 ppm).

(*S,E*)-1-(dimethyl(phenyl)silyl)pent-1-en-3-ol

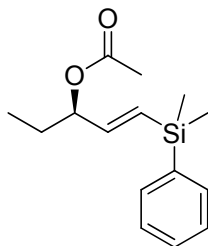


Compound 3.105. To a pentane solution (54 mL) of the racemic alcohol **3.103** (2.4 g, 10.9 mmol) was added a crude preparation of the lipase (1.2 g, 0.5 wt equiv of Amano AK) and freshly distilled vinyl acetate (5 mL, 55 mmol). The heterogeneous mixture was vigorously stirred at r.t. for 4 h (the reaction was followed by ^1H NMR until conversion to 50% of acetate). Then, the reaction mixture was filtered through a sintered glass funnel to recover the enzyme extract. The pentane was removed under reduced pressure and the purification of the resulting residue by flash chromatography (hexanes:EtOAc, 85:15) provided the desired compound **3.105** (1.10 g, yield = 46 %).

Colorless oil, R_f 0.16 (hexanes:EtOAc, 85:15); $[\alpha]_D^{25} +9.9$ (c 1.0, CHCl_3); IR (neat) $\nu_{\text{max}} = 3354, 3062, 2958, 1621, 1432 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.50 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 3H), 6.13 (dd, $J = 5.2, 18.8$ Hz, 1H), 5.99 (dd, $J = 1.2, 18.8$ Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 3H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.35 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 150.2, 138.5, 133.8, 129.0, 127.8, 127.1, 75.8, 29.7, 9.6, -2.6; MS (ESI) m/z 243.1 ($\text{M}+\text{Na}$, 50), 203.1 (44), 163.1 (100); HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{OSiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 243.1176, found: 243.1176 (0.3 ppm).

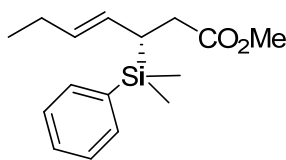
The acetate **3.104** was also recovered (1.37 g, yield = 48 %).

(*R,E*)-1-(dimethyl(phenyl)silyl)pent-1-en-3-yl acetate



Colorless oil, R_f 0.28 (hexanes:EtOAc, 85:15); $[\alpha]_D^{25} +56.8$ (c 1.0, CHCl_3); **IR** (neat) $\nu_{\text{max}} = 3068, 2966, 1740, 1621, 1430 \text{ cm}^{-1}$; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.48 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 3H), 6.04-6.01 (m, 1H), 6.01 (dd, $J = 4.5, 18.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.21 (dt, $J = 4.6, 6.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.68-1.62 (m, 2H), 0.89 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 3H), 0.34 (s, 6H); **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 145.5, 138.5, 134.0, 129.4, 129.3, 128.0, 77.3, 27.3, 21.4, 9.7, -2.3; **MS** (ESI) m/z 285.1 ($\text{M}+\text{Na}$, 100), 203.1 (28); **HRMS** calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 285.1281, found: 285.1284 (0.8 ppm).

(*S,E*)-methyl 3-(dimethyl(phenyl)silyl)hept-4-enoate

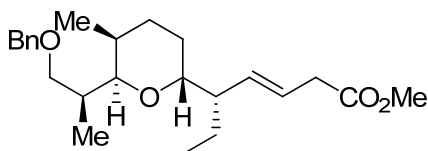


Compound 3.106. A stirred solution of **3.105** (1.27 g, 5.74 mmol) in dry toluene (11 mL) was treated with trimethyl orthoacetate (2.88 mL, 23 mmol) and freshly distilled propionic acid (43 μL , 0.57 mmol) at r.t. The reaction mixture was refluxed for 16 h and then was allowed to cool to r.t. before it was quenched with a saturated solution of NaHCO_3 . The mixture solution was extracted with CH_2Cl_2 (3X). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , and the solvent and volatiles were removed *in vacuo*.

The residue was purified by column chromatography (hexanes:EtOAc, 90:10) to give crotylsilane **3.106** (1.19 g, yield = 75 %).

Colorless oil, R_f 0.27 (hexanes:EtOAc, 90:10); $[\alpha]_D^{25}$ -8.8 (c 1.0, CH_2Cl_2); **IR** (neat) ν_{max} = 3068, 2953, 1740, 1636, 1432 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.46 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 3H), 5.33-5.23 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.35 (dd, J = 4.6, 14.9 Hz, 1H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.22-2.17 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.34 (s, 6H); **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ 174.1, 137.0, 134.2, 131.4, 129.3, 127.9, 127.8, 51.5, 34.5, 28.9, 26.0, 14.5, -4.3, -5.2; **MS** (ESI) m/z 277.2 ($\text{M}+\text{H}$, 26), 199.1 (100); **HRMS** calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 277.1618, found: 277.1626 (2.6 ppm).

(*S,E*)-methyl 5-((2*R*,5*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-2,5-dimethyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)hept-3-enoate

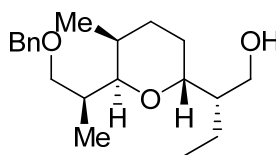


Compound 3.107. A stirred solution of acetal **3.99** (25 mg, 0.078 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1 mL) at -78°C was treated with crotylsilane **3.106** (43 mg, 0.15 mmol) followed by SnCl_4 (101 μL , 1.0 M in CH_2Cl_2). The reaction mixture was stirred for 2 h at -78°C and the reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (hexanes:EtOAc, 90:10) to give ester **3.107** (26 mg, yield = 81 %). The ratio of 2,3-*syn* : *anti* was found to be 1 : >20 on the basis of NMR data.

Colorless oil, R_f 0.28 (hexanes:EtOAc, 85:15); $[\alpha]_D^{25}$ -9.7 (c 3.8, CH_2Cl_2); **IR** (neat) ν_{max} = 3030, 2956, 1742, 1111 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.32 (m, 4H), 7.29-7.25 (m, 1H), 5.51-5.44 (m, 1H), 5.32 (dd, J = 9.3, 15.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 3.1, 9.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (dd,

$J = 4.5, 9.6$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 1.3, 10.0$ Hz, 1H), 3.03-2.81 (m, 3H), 2.42 (dq, $J = 3.1, 9.6$ Hz, 1H), 1.92-1.76 (m, 4H), 1.49-1.36 (m, 3H), 1.11-1.01 (m, 1H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 172.6, 139.1, 136.1, 128.4, 127.6, 127.5, 122.7, 76.0, 74.4, 73.4, 73.1, 51.8, 44.4, 37.9, 36.2, 28.4, 26.7, 24.8, 20.8, 13.6, 11.8, 11.7; MS (ESI) m/z 411.2 ($\text{M}+\text{Na}$, 35), 299.1 (100); HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 389.2686, found: 389.2679 (-2.0 ppm).

(*S*)-2-((2*R*,5*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-5-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)butan-1-ol

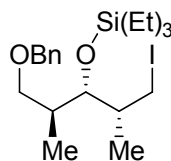


Compound 3.110. To a solution of olefin **3.107** (78 mg, 0.2 mmol) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (3 mL / 1 mL, 0.05 M), pyridine (20 μL) was added and the mixture was cooled to -78°C . Ozone was bubbled through until the starting material was consumed as determined by TLC analysis. Dimethylsulfide (600 μL , 7.8 mmol) was added to quench the reaction and the resultant solution was then allowed to warm to room temperature and was stirred for 12 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The organic residue was diluted with Et_2O and washed with a saturated aqueous NaHCO_3 solution. Layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O . The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Then, the crude aldehyde (0.2 mmol) was dissolved in methanol (4 mL) at 0°C and NaBH_4 (37 mg, 1 mmol) was added. The resulting suspended solution was warmed and stirred at ambient temperature for 3 h. The reaction was diluted with saturated NaHCO_3 aqueous solution. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc , before the combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated. The residue

was purified by column chromatography (hexanes:EtOAc, 90:10) to give alcohol **3.110** (42 mg, yield = 64 %).

Colorless oil, R_f 0.21 (hexanes:EtOAc, 90:10); $[\alpha]_D^{25}$ -39.2 (c 1.4, CH_2Cl_2); **IR** (neat) ν_{max} = 3452, 2961, 1456 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.33 (m, 4H), 7.30-7.27 (m, 1H), 4.58 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 3.8, 11.3 Hz, 1H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.64 (dd, J = 3.6, 11.3 Hz, 1H), 3.57-3.51 (m, 3H), 2.31 (bs, 1H), 1.92-1.77 (m, 5H), 1.49-1.46 (m, 2H), 1.36-1.27 (m, 2H), 0.98 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ 138.5, 128.2, 127.6, 127.4, 74.5, 73.8, 73.0, 72.4, 61.8, 40.7, 35.4, 28.9, 26.4, 21.3, 21.0, 13.8, 12.2, 11.4; **MS** (ESI) m/z 321.2 ($\text{M}+\text{H}$, 100); **HRMS** calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 321.2424, found: 321.2431 (2.1 ppm).

((2*S*,3*S*,4*R*)-1-(benzyloxy)-5-iodo-2,4-dimethylpentan-3-yloxy)triethylsilane

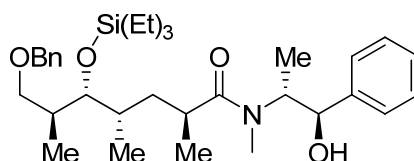


Compound 3.119. Imidazole (323 mg, 4.75 mmol) and iodine (1.08 g, 4.27 mmol) were added sequentially to a solution of triphenylphosphine (1.00 g, 3.80 mmol) in dry toluene (12 mL) at r.t.. A solution of alcohol **3.75** (1.12 g, 3.17 mmol) in toluene (3 mL) was added to the resulting fine suspension via cannula. After 1 h, toluene was removed *in vacuo*. The solid residue was suspended in a minimal amount of dichloromethane and the suspension was loaded onto a column of silica gel eluting with 2 % EtOAc-hexane to afford the iodide **3.119** (1.30 g, yield = 89 %).

Colorless oil, R_f 0.41 (hexanes:EtOAc, 95:5); $[\alpha]_D^{25}$ $+4.2$ (c 1.1, CHCl_3); **IR** (neat) ν_{max} = 3066, 2957, 1455 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.33 (m, 4H), 7.31-7.28 (m, 1H), 4.52 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 3.4, 6.4 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 4.6, 8.9 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 6.9, 9.0 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 6.1, 9.6 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 6.9, 9.5 Hz, 1H), 1.97-1.85 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 3H),

0.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.61 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 138.9, 128.6, 127.8, 127.7, 77.0, 73.4, 72.8, 39.5, 38.1, 15.3, 15.2, 14.6, 7.4, 5.8; **MS** (ESI) m/z 463.2 ($\text{M}+\text{H}$, 71), 349.0 (100); **HRMS** calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{ISi}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 463.1524, found: 463.1518 (-1.2 ppm).

(2*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-7-(benzyloxy)-*N*-((1*R*,2*R*)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-*N*,2,4,6-tetramethyl-5-(triethylsilyloxy)heptanamide

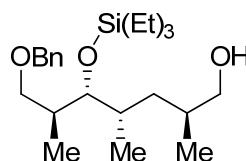


Compound 3.121. A solution of *n*-butyllithium in hexanes (5.0 mL, 12.56 mmol, 2.50 M in hexanes) was added via cannula to a suspension of lithium chloride (1.60 g, 37.7 mmol) and diisopropylamine (1.76 mL, 12.56 mmol) in THF (0.2 M) at -78°C . The resulting suspension was warmed to 0°C briefly and then was cooled to -78°C . An ice-cooled solution of amide (+)-**3.120** (1.46 g, 6.59 mmol) in THF (32 mL) was added via cannula. The mixture was stirred at -78°C for 1 h, at 0°C for 15 min and at 23°C for 5 min. The mixture was cooled to 0°C and iodide **3.119** (1.45 g, 3.14 mmol) in THF (6.2 mL) was added to the reaction via cannula. After being stirred for 18.5 h at 0°C , the reaction mixture was treated with saturated aqueous ammonium chloride solution and the resulting mixture was extracted with ether (3X). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate and concentrated. Purification of the residue by flash column chromatography (hexanes:EtOAc, 60:40) afforded exclusively amide **3.121** (1.59 g, yield = 91 %, d.r. >20:1). On the basis of NMR data, a mixture of rotamers was observed (minor resonances are denoted by an asterisk).

Colorless oil, R_f 0.20 (hexanes:EtOAc, 60:40); $[\alpha]_D^{25} -45.7$ (c 1.0, CHCl_3); **IR** (neat) $\nu_{\text{max}} = 3397, 6061, 2961, 1619\text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.24 (m, 12H), 4.60 (bs, 1H), 4.52 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.39* (bs, 0.2H), 4.11-4.05 (m, 0.2H), 3.52 (dd, $J = 4.0, 8.9$ Hz, 1H), 3.74* (dd, $J = 1.5, 7.0$ Hz, 0.2H),

3.48 (dd, $J = 2.6, 7.0$ Hz, 1H), 3.41* (dd, $J = 6.2, 8.9$ Hz, 0.2H), 3.08-3.03* (m, 0.2H), 2.90* (s, 0.6H), 2.88 (s, 3H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.44* (d, $J = 1.8$ Hz, 0.2H), 1.95-1.87 (m, 1.2 H), 1.77-1.69* (m, 0.4H), 1.63-1.56 (m, 1H), 1.56-1.50 (m, 1.2H), 1.43-1.37 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.06-0.93 (m, 18H), 0.89* (d, $J = 6.8$ Hz, 0.6H), 0.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.66* (q, $J = 7.9$ Hz, 1.2H); 0.60 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 179.6, 177.8*, 142.7, 141.7*, 139.0, 138.7*, 128.9*, 128.6, 128.5, 127.9, 127.8, 127.6, 127.1*, 126.7, 77.8, 76.8, 76.2*, 75.2*, 73.4*, 73.3, 73.1, 58.2*, 38.7, 38.4*, 38.3*, 38.1, 34.5, 33.7, 33.46*, 33.41*, 18.4*, 17.1, 15.8*, 15.4, 15.0*, 14.7, 14.5*, 13.8, 7.5*, 7.4, 6.0*, 5.8; **MS** (ESI) m/z 556.4 ($M+H$, 10), 442.3 (100); **HRMS** calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{NSi}$ [$M+H$] $^+$: 556.3817, found: 556.3807 (-1.8 ppm).

(2*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-7-(benzyloxy)-2,4,6-trimethyl-5-(triethylsilyloxy)heptan-1-ol

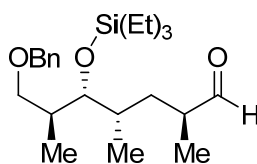


Compound 3.122. A solution of *n*-butyllithium (1.61 mL, 2.50 M in hexanes) was added to a solution of diisopropylamine (620 μL , 4.6 mmol) in tetrahydrofuran (4 mL) at -78°C . The resulting solution was stirred at -78°C for 10 min, then warmed to 0°C and held at that temperature for 10 min. Borane-ammonia complex (90%, 137 mg, 4.5 mmol) was added in one portion and the suspension was stirred at 0°C for 15 min and then was warmed to 23°C . After 15 min, the suspension was cooled to 0°C . A solution of amide **3.121** (550 mg, 1.0 mmol) in tetrahydrofuran (3 mL) was added via cannula over 3 min. The reaction mixture was warmed to 23°C , held at that temperature for 2 h and then cooled to 0°C where excess hydride was quenched by the careful addition of saturated aqueous ammonium chloride solution and the resulting mixture was extracted with ether (3X). The combined organic extracts were washed sequentially with brine. The ether extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated. Purification of

the residue by flash column chromatography (hexanes:EtOAc, 75:25) afforded alcohol **3.122** (323 mg, yield = 82 %).

Colorless oil, R_f 0.30 (hexanes:EtOAc, 75:25); $[\alpha]_D^{25}$ -23.6 (c 1.1, CHCl_3); **IR** (neat) ν_{max} = 3066, 2957, 1455 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.34 (m, 4H), 7.30-7.27 (m, 1H), 4.56 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 4.2, 9.0 Hz, 1H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.41 (dd, J = 6.7, 10.4 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 7.7, 9.0 Hz, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 2H), 1.32-1.25 (m, 1H), 1.11-1.05 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.9 Hz, 9H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.60 (q, J = 7.9 Hz, 6H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 139.1, 128.5, 127.8, 127.6, 79.1, 73.2, 73.1, 69.3, 38.0, 37.8, 33.5, 33.3, 16.3, 15.6, 13.8, 7.4, 5.7; **MS** (ESI) m/z 395.2 ($\text{M}+\text{H}$, 16), 263.2 (100); **HRMS** calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 395.2976, found: 395.2971 (-1.3 ppm).

(2*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-7-(benzyloxy)-2,4,6-trimethyl-5-(triethylsilyloxy)heptanal

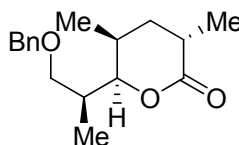


Compound 3.118. To a solution of alcohol **3.122** (39.4 mg, 0.1 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) under argon, Dess-Martin periodinane (55 mg, 0.13 mmol) and NaHCO_3 (84 mg, 1.0 mmol) were added. After stirring for 2 h at r.t., the reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of sodium thiosulfate and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated *in vacuo* to give aldehyde **3.118** (37 mg, yield = 99 %).

Colorless oil, R_f 0.25 (hexanes:EtOAc, 85:15); **IR** (neat) ν_{max} = 3066, 2959, 1730 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 9.61 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 7.39-7.34 (m, 4H), 7.30-7.27 (m, 1H), 4.53 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.57-3.51 (m, 2H), 3.33 (dd, J = 7.3, 8.8 Hz, 1H), 2.43-2.37 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.32-1.26 (m, 1H), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.9 Hz, 3H),

0.97 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.61 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 205.4, 139.9, 128.5, 127.8, 127.7, 78.3, 73.3, 73.1, 44.6, 38.0, 35.2, 33.6, 15.4, 13.6, 7.4, 6.0, 5.7.

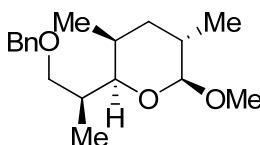
(3*S*,5*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-3,5-dimethyltetrahydro-2H-pyran-2-one



Compound 3.125. To a solution of amide **3.121** (1.30 g, 2.34 mmol) in benzene (23 mL) under N_2 was added PPTS (445 mg, 2.34 mmol) and the reaction was stirred at 60°C for 2 h. Then, it was diluted with saturated aqueous NaHCO_3 solution and the resulting mixture was extracted with ether (3X). The combined organic extracts were washed sequentially with brine. The ether extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated. Purification of the resulting residue by flash chromatography (hexanes:EtOAc, 85:15) provided lactone **3.125** (530 mg, yield = 82 %).

Colorless oil, R_f 0.28 (hexanes:EtOAc, 85:15); $[\alpha]_D^{25} -71.4$ (c 0.3, CH_2Cl_2); **IR** (neat) $\nu_{\text{max}} = 3030, 2931, 1732\text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.33 (m, 4H), 7.31-7.28 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.23 (dd, $J = 2.3, 10.4$ Hz, 1H), 3.68-3.62 (m, 2H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.71 (dt, $J = 3.9, 12.9$ Hz, 1H), 1.32 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 174.5, 138.9, 128.6, 127.8, 127.7, 84.2, 73.4, 71.7, 36.6, 36.3, 31.4, 27.8, 18.1, 13.4, 10.7; **MS** (ESI) m/z 277.2 ($\text{M}+\text{H}$, 100), 169.1 (63); **HRMS** calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 277.1798, found: 277.1792 (-2.2 ppm).

(2*R*,3*S*,5*S*,6*S*)-2-((*S*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-6-methoxy-3,5-dimethyltetrahydro-2*H*-pyran

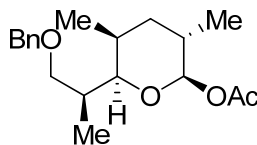


Compound 3.126. A solution of lactone **3.125** (276 mg, 1.0 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was cooled to -78°C and a solution of DIBAL-H in toluene (1.3 mL, 1.0 M in toluene) was added dropwise. After 5 h, a saturated aqueous solution of potassium sodium tartrate (Rochelle salt) was carefully poured into the reaction mixture and ether was added. The mixture was stirred vigorously and warmed to r.t. over 2h. The organic layer was separated and successively washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and brine. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*.

A solution of this lactol and PPTS (502 mg, 2.0 mmol) in methanol (15 mL) was stirred at r.t. under N₂ for 24 h. Then, most of the solvent was removed *in vacuo* and the remaining solution was partitioned between Et₂O and sat. NaHCO₃. The organic layer was washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. Purification of the resulting residue by flash chromatography (hexanes:EtOAc, 85:15) provided **3.126** (216 mg, yield = 74 %).

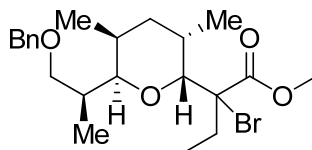
Colorless oil, *R_f* 0.25 (hexanes:EtOAc, 90:10); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +7.3$ (*c* 0.4, CH₂Cl₂); **IR** (neat) $\nu_{\text{max}} = 3030, 2937, 1454 \text{ cm}^{-1}$; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.32 (m, 4H), 7.30-7.26 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 2.9, 8.8 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 6.1, 8.7 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.30 (td, *J* = 2.6, 13.3 Hz, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.37 (dt, *J* = 4.5, 12.9 Hz, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 139.2, 128.5, 127.8, 127.6, 109.4, 78.9, 73.4, 12.8, 56.6, 39.4, 35.9, 30.8, 29.0, 16.8, 13.6, 12.2. **MS** (ESI) *m/z* 315.2 (M+Na, 100); **HRMS** calcd for C₁₈H₂₈O₃Na [M+Na]⁺ : 315.1931, found: 315.1930 (-0.2 ppm).

(2*R*,3*S*,5*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-3,5-dimethyltetrahydro-2H-pyran-2-yl acetate



Compound 3.127. A solution of lactone **3.125** (128 mg, 0.46 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was cooled to -78°C and a solution of DIBAL-H in toluene (560 μL , 1.0 M in toluene) was added dropwise. After 5 h, acetic anhydride (220 μL , 2.31 mmol), pyridine (97 μL , 1.85 mmol), and 4-dimethylaminopyridine (68 mg, 0.56 mmol) were added. The reaction mixture was allowed to warm slowly over 0.5 h to 23°C and it was stirred overnight. Saturated aqueous NH₄Cl was added, and the CH₂Cl₂ was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in ether and the organic layer was washed with saturated aqueous Na₂HPO₄ (2X), NaH₂PO₄ (2X), and CuSO₄ (2X). The organic phase was dried (MgSO₄), filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification of the resulting residue by flash chromatography (hexanes:EtOAc, 85:15) provided **3.127** (125 mg, yield = 85 %). Colorless oil, *R_f* 0.21 (hexanes:EtOAc, 9:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +8.1$ (*c* 0.6, CH₂Cl₂); **IR** (neat) $\nu_{\text{max}} = 3030, 2965, 1754\text{ cm}^{-1}$; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.32 (m, 4H), 7.30-7.27 (m, 1H), 5.23 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.62 (dd, *J* = 2.9, 9.0 Hz, 1H), 3.45-3.41 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.92-1.80 (m, 3H), 1.72 (ddd, *J* = 2.4, 4.0, 13.6 Hz, 1H), 1.47 (dt, *J* = 4.6, 13.3 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 139.3, 128.5, 127.9, 127.5, 99.8, 80.2, 73.4, 72.8, 39.1, 35.8, 29.7, 28.7, 21.4, 16.3, 13.5, 12.0; **MS** (ESI) *m/z* 343.2 (*M*+Na, 100), 301.2 (18), 261.2 (47); **HRMS** calcd for C₁₉H₂₈O₄Na [*M*+Na]⁺: 343.1880, found: 343.1878 (-0.6 ppm).

Methyl 2-((2*R*,3*S*,5*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-3,5-dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-2-bromobutanoate



Compound 3.113. To a cold (-78°C) solution of acetal **3.127** (241 mg, 0.75 mmol) in dry CH_2Cl_2 (7.5 mL) was added bromoenoxysilane **3.45** (230 μL , 1.13 mmol). The mixture was stirred for 1 min at -78°C then SnCl_4 (1.0 mL, 1.0 M in CH_2Cl_2) was added slowly. The resulting solution was stirred for 2 h until the starting material was completely consumed, as determined by TLC. The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (hexanes:EtOAc, 90:10) on silica gel using to give 3,7-*anti* bromides **3.113** (276 mg, yield = 81 %). The ratio of 2,3-bromides was found to be 1 : 1 on the basis of NMR data.

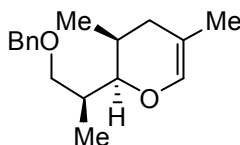
Less polar diastereoisomer : Colorless oil, R_f 0.42 (hexanes:EtOAc, 85:15); $[\alpha]_D^{25}$ -44.7 (c 0.7, acetone); **IR** (neat) ν_{max} = 3032, 2959, 1760 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.32 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 4.56-4.52 (m, 2H), 4.46 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 2.2, 10.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (dd, J = 2.9, 8.5 Hz, 1H), 3.56-3.52 (m, 1H), 2.58 (dt, J = 4.7, 13.2 Hz, 1H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.27 (qd, J = 7.3, 7.4 Hz, 1H), 2.17 (qd, J = 7.0, 7.1 Hz, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.28 (td, J = 3.6, 13.2 Hz, 1H), 0.99-0.94 (m, 9H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 139.0, 128.5, 127.7, 127.6, 79.2, 73.7, 73.3, 73.1, 73.0, 53.5, 36.6, 35.2, 29.3, 28.8, 16.3, 13.8, 12.3, 10.0; **MS** (ESI) m/z 441.2 ($\text{M}+\text{H}$, 100); **HRMS** calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 441.1635, found: 441.1631 (-1.0 ppm).

More polar diastereoisomer : Colorless oil, R_f 0.36 (hexanes:EtOAc, 85:15); $[\alpha]_D^{25}$ -19.7° (c 0.5, acetone); **IR** (neat) ν_{max} = 3032, 2959, 1760 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.31 (m, 4H), 7.28-7.24 (m, 1H), 4.57 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.49 (d, J =

12.1 Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 3.2, 9.6$ Hz, 1H), 3.65-3.60 (m, 4H), 3.20 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.29-2.23 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 3H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.38 (td, $J = 4.7, 13.3$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.97-0.93 (m, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 139.3, 128.6, 127.8, 127.6, 80.5, 76.3, 76.1, 73.6, 73.3, 53.3, 35.8, 34.2, 29.4, 28.6, 17.7, 14.1, 13.9, 10.6; **MS** (ESI) m/z 441.2 ($\text{M}+\text{H}$, 100); **HRMS** calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 441.1635, found: 441.1634 (-0.3 ppm).

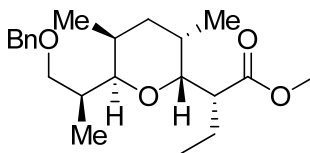
The elimination product **3.130** was also observed in some cases.

(2*R*,3*S*)-2-((*S*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-3,5-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyran



Compound 3.130. Colorless oil, R_f 0.12 (hexanes:EtOAc, 85:15); $[\alpha]_D^{25} +4.2^\circ$ (c 0.6, CH_2Cl_2); **IR** (neat) $\nu_{\text{max}} = 3032, 2965, 1681 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.32 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.55 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 3.0, 8.9$ Hz, 1H), 3.47-3.43 (m, 2H), 2.33 (dd, $J = 6.3, 17.0$ Hz, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.57-1.53 (m, 4H), 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 139.2, 138.0, 128.5, 127.7, 127.6, 107.0, 78.1, 73.3, 73.0, 35.7, 34.9, 26.6, 18.7, 13.6, 12.1; **MS** (ESI) m/z 261.2 ($\text{M}+\text{H}$, 86), 155.1 (100); **HRMS** calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 261.1849, found: 261.1846 (-1.1 ppm).

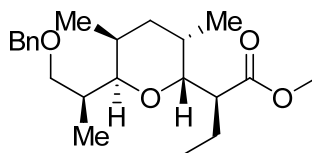
(*R*)-Methyl-2-((2*R*,3*S*,5*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-3,5-dimethyltetrahydro-2H-pyran-2-yl) butanoate



Compound 3.114. To a solution of α -bromoesters **3.113** (276 mg, 0.63 mmol) in dry CH_2Cl_2 (6.3 mL) at -78°C , Bu_3SnH (220 μL , 0.82 mmol) and Et_3B (120 μL , 1.0 M solution in hexane) were added. The resulting suspension was stirred at -78°C then 0.2 equiv. of Et_3B followed with air was added every 30 min until the reaction was judged complete by TLC (around 3 hours). 1,4-Dinitrobenzene (20 mg) was then added to the solution, and the solvent was removed *in vacuo*. The remaining residue (*anti:syn* = 17 / 1) was purified by flash chromatography on silica gel to give exclusively compound **3.114** (201 mg, yield = 88 %).

Colorless oil, R_f 0.36 (hexanes:EtOAc, 9:1); $[\alpha]_D^{25} -49.8$ (c 0.6, CH_2Cl_2); **IR** (neat) ν_{max} = 3036, 2965, 1736 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.31 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 4.52 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 5.3, 10.9 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.57-3.50 (m, 2H), 3.27 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.85 (dt, J = 3.5, 10.5 Hz, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.65 (dt, J = 4.3, 13.2 Hz, 1H), 1.59-1.52 (m, 1H), 1.41-1.37 (m, 1H), 0.99-0.93 (m, 6H), 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.72 (d, J = 7.2 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 176.0, 139.0, 128.5, 127.7, 127.6, 77.4, 73.1, 72.4, 72.3, 51.5, 43.5, 36.3, 35.4, 29.0, 28.3, 22.5, 17.0, 13.6, 12.2, 11.1; **MS** (ESI) m/z 363.3 ($\text{M}+\text{H}$, 100); **HRMS** calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 363.2530, found: 363.2530 (0 ppm).

(*S*)-methyl-2-((2*R*,3*S*,5*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-3,5-dimethyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)butanoate

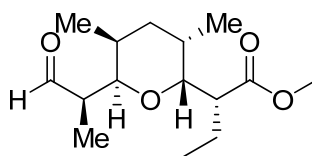


Compound 3.124. To a cold (-78°C) solution of acetal **3.127** (48 mg, 0.15 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1.5 mL), enoxysilane **3.128** (35 mg, 0.2 mmol) was added. The mixture was stirred for 1 min at -78°C then SnCl_4 (225 μL , 1.0 M in CH_2Cl_2) was added slowly.

The resulting solution was stirred for 2 hours until the starting material was completely consumed, as determined by TLC. The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (hexanes:EtOAc, 90:10) on silica gel to give 2,3-*syn* products **3.124** (21 mg, yield = 39 %). The ratio of 2,3-products was found to be 1 : 1 on the basis of NMR data. The less polar isomer corresponds to the 2,3-*anti* compound **3.114**. The spectral data for the more polar compound (2,3-*syn*) is reported below.

Colorless oil, R_f 0.31 (hexanes:EtOAc, 9:1); $[\alpha]_D^{25}$ -49.0 (c 0.5, CH_2Cl_2); **IR** (neat) ν_{max} = 3032, 2965, 1742 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.31 (m, 4H), 7.27-7.24 (m, 1H), 4.55 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 4.3, 10.0 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 3.2, 8.9 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.45 (dd, J = 3.6, 9.6 Hz, 1H), 3.12 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 2.68 (dt, J = 4.2, 10.4 Hz, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 4H), 0.96-0.93 (m, 9H), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 175.1, 139.2, 128.5, 127.8, 127.5, 77.2, 76.7, 73.6, 73.2, 51.5, 49.4, 35.6, 34.7, 28.8, 28.6, 23.2, 16.6, 14.9, 14.8, 12.2; **MS** (ESI) m/z 363.3 ($\text{M}+\text{H}$, 100); **HRMS** calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 363.2530, found: 363.2535 (1.4 ppm).

(*R*)-methyl 2-((2*R*,3*S*,5*S*,6*R*)-3,5-dimethyl-6-((*R*)-1-oxopropan-2-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)butanoate



Compound 3.131. To a solution of benzyl ether **3.114** (28 mg, 0.079 mmol) in methanol (1.0 mL), Pd-C (30 mg, 10%) was added. After hydrogenation at atmospheric pressure for 12 h, the mixture was filtered through Celite and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel

(hexanes:EtOAc, 85:15) to give the corresponding alcohol (18 mg, yield = 88%) as a colorless oil.

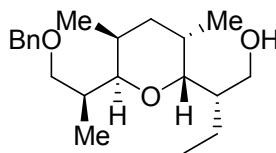
Colorless oil, R_f 0.24 (hexanes:EtOAc, 85:15); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.12 (dd, $J = 5.3, 10.9$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.55 (dd, $J = 3.2, 11.0$ Hz, 1H), 3.37 (bs, 1H), 3.28 (dd, $J = 2.6, 9.8$ Hz, 1H), 2.69 (dt, $J = 3.9, 10.7$ Hz, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 3H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.40 (td, $J = 2.9, 13.6$ Hz, 1H), 1.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 175.6, 78.8, 77.8, 69.0, 51.6, 43.7, 37.2, 34.9, 29.5, 28.2, 22.7, 17.0, 13.0, 12.5, 11.3; **MS** (ESI) m/z 273.2 (M^+H , 100), 223.2 (32), 171.1 (51), 153.1 (80); **HRMS** calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{O}_4$ [M^+H] $^+$: 273.2060, found: 273.2060 (0 ppm).

To a solution of alcohol (18 mg, 0.066 mmol) in CH_2Cl_2 (650 μL) under argon, Dess–Martin periodinane (42 mg, 0.1 mmol) and NaHCO_3 (55 mg, 0.65 mmol) were added. After stirring for 5 h at r.t., the reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of sodium thiosulfate and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated *in vacuo* to give aldehyde **3.131** (14 mg, yield = 81 %). The optical rotation was in accordance with the literature value ($[\alpha]_{\text{D}}$ litt. -82.5 (c 1.53, CHCl_3).¹²

White powder, R_f 0.39 (hexanes:EtOAc, 9:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -79.2$ (c 1.0, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.81 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 4.9, 10.9$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.61 (dd, $J = 3.2, 10.0$ Hz, 1H), 2.75 (dt, $J = 3.8, 10.6$ Hz, 1H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.50-1.44 (m, 2H), 1.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 205.2, 175.3, 76.8, 75.1, 51.6, 48.1, 44.8, 35.0, 28.8, 28.4, 23.2, 16.2, 13.3, 11.1, 10.6; **MS** (ESI) m/z 269.2 (12), 253.2 (100), 230.9 (62); **HRMS** calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_4$ [$\text{M}-\text{H}$] $^+$: 269.1745, found: 269.1747 (-0.7 ppm).

12. Lewis, M. D. “The Total synthesis of narasin and salinomycin” Ph.D. thesis, **1983**, Harvard University.

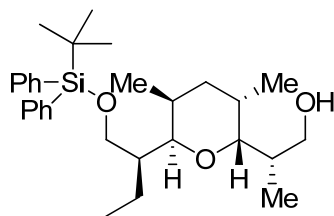
(S)-2-((2R,3S,5S,6R)-6-((S)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-3,5-dimethyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)butan-1-ol



Compound 3.132. To a cold (-78°C) solution of ester **3.114** (1.00 g, 2.84 mmol) in dry CH₂Cl₂ (28 mL), DIBAL-H (8.5 mL, 1.0 M in hexane) was added dropwise. The resulting solution was stirred at -78°C until the ester was completely consumed, as determined by TLC. A saturated aqueous solution of potassium sodium tartrate (Rochelle salt) was carefully poured into the reaction mixture and ether was added. The mixture was stirred vigorously and warmed to r.t. over 2h. The organic layer was separated and successively washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and brine. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to give alcohol **3.132** (848 mg, yield = 94 %).

Colorless oil, *R_f* 0.31 (hexanes:EtOAc, 70:30); [α]_D²⁵ -52.0 (*c* 1.0, CH₂Cl₂); **IR** (neat) ν_{max} = 3426, 3070, 3031, 2930, 1112 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.32 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.48/ (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.81 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 5.2, 11.0 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 4.0, 11.1 Hz, 1H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.47 (dd, *J* = 6.4, 8.8 Hz, 1H), 2.23-2.16 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 3H), 1.56-1.51 (m, 1H), 1.45-1.38 (m, 1H), 0.99-0.95 (m, 9H), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 139.1, 128.5, 127.9, 127.6, 76.8, 76.1, 73.3, 73.1, 62.7, 43.6, 36.7, 35.0, 29.0, 28.4, 20.6, 16.7, 14.9, 14.4, 12.2; **MS** (ESI) *m/z* 357.2 (M+Na, 100), 335.3 (M+H, 30); **HRMS** calcd for C₂₁H₃₅O₃ [M+H]⁺ : 335.2581, found: 335.2585 (1.2 ppm).

(S)-2-((2R,3S,5S,6R)-6-((S)-1-(tert-butyldiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-3,5-dimethyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)propan-1-ol

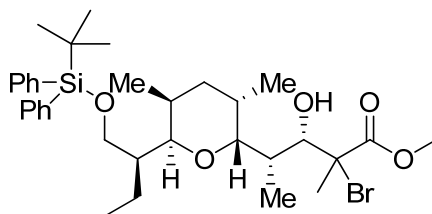


Compound 3.133. To an ice cooled solution of alcohol **3.132** (830 mg, 2.48 mmol) in dry DMF (12 mL), imidazole (340 mg, 5.0 mmol) and *tert*-butyldiphenylchlorosilane (951 μ L, 3.72 mmol) were added. After 3 h at r.t., the reaction mixture was quenched by the addition of an equal volume of water/hexane. The separated aqueous phase was extracted with hexane (3X). The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*.

The residue was directly dissolved in methanol (25 mL) and $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (140 mg, 10%) was added. After hydrogenation at atmospheric pressure for 6 h, the mixture was filtered through Celite and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexanes:EtOAc, 85:15) to give alcohol **3.133** (1.00 g, yield = 84 %) as a colorless oil.

Colorless oil, R_f 0.28 (hexanes:EtOAc, 8:2); $[\alpha]_D^{25}$ -54.7 (c 1.0, CH_2Cl_2); **IR** (neat) ν_{max} = 3441, 3030, 2966, 1454, 1094 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.64 (m, 4H), 7.45-7.37 (m, 6H), 3.89 (dd, J = 4.8, 8.6 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 4.1, 10.5 Hz, 1H), 3.65-3.58 (m, 3H), 3.49 (dd, J = 3.2, 9.7 Hz, 1H), 3.16 (bs, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.81-1.67 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.42 (td, J = 4.4, 13.4 Hz, 1H), 1.07 (s, 9H), 0.98 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.85-0.80 (m, 6H), 0.78 (d, J = 7.2 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 136.0, 135.1, 134.1, 129.9, 128.0, 127.9, 79.9, 75.3, 68.6, 62.2, 41.9, 36.0, 35.9, 29.2, 28.6, 27.2, 19.8, 19.6, 14.6, 14.3, 11.6; **MS** (ESI) m/z 505.3 ($\text{M}+\text{Na}$, 100), 483.3 ($\text{M}+\text{H}$, 20), 327.2 (37); **HRMS** calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 483.3289, found: 483.3288 (-0.3 ppm).

(3*S*,4*S*)-methyl-2-bromo-4-((2*R*,3*S*,5*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(tert-butyldiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-3,5-dimethyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-hydroxy-2-methylpentanoate



Compound 3.134. To a solution of alcohol **3.133** (880 mg, 1.8 mmol) in CH₂Cl₂ (18 mL) under argon, Dess-Martin periodinane (1.00 g, 2.36 mmol) and NaHCO₃ (1.50 g, 18 mmol) were added. After stirring for 3 h at r.t., the reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of sodium thiosulfate and Et₂O. The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and brine, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated *in vacuo* to give aldehyde. The residue was used directly in the next without purification.

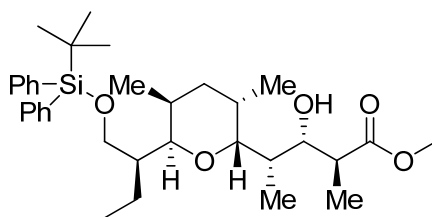
To a cold (-78 °C) solution of crude aldehyde (1.8 mmol) in dry CH₂Cl₂ (18 mL), bromoenoxysilane **1.100** (665 µL, 3.6 mmol) was added. The mixture was stirred for 1 min at -78°C then BF₃·OEt₂ (250 µL, 2.7 mmol) was added slowly. The resulting solution was stirred for 2 hours until the starting material was completely consumed, as determined by TLC. The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH₄Cl and Et₂O. The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and brine, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (hexanes:EtOAc, 90:10) on silica gel using to give 3,7-*syn* bromides **3.134** (995 mg, yield = 86 %). The ratio of 2,3-bromides was found to be 1 : 1 on the basis of NMR data.

Less polar diastereoisomer : Colorless oil, *R_f* 0.32 (hexanes:EtOAc, 85:15); [α]_D²⁵ -8.8 (*c* 1.0, CH₂Cl₂); **IR** (neat) ν_{max} = 3032, 2956, 1741, 1110 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.65 (m, 4H), 7.44-7.36 (m, 6H), 4.52 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.76-3.72 (m, 4H), 3.59 (dd, *J* = 5.2, 10.3 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 2.9, 9.8

Hz, 1H), 2.76 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.86-1.74 (m, 3H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.93 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.82 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.1, 135.9, 135.4, 135.0, 134.2, 129.9, 129.8, 128.0, 127.8, 75.3, 75.1, 73.2, 68.7, 62.8, 53.4, 42.5, 36.6, 36.1, 28.5, 27.2, 26.8, 25.6, 20.5, 19.6, 17.3, 13.8, 11.3, 10.0; MS (ESI) m/z 671.3 ($\text{M}+\text{Na}$, 100), 647.3 ($\text{M}+\text{H}$, 20); HRMS calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{O}_5\text{BrSi}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 647.2762, found: 647.2777 (-2.3 ppm).

More polar diastereoisomer : Colorless oil, R_f 0.18 (hexanes:EtOAc, 85:15); $[\alpha]_D^{25}$ -10.1 (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (neat) ν_{max} = 3032, 2965, 1742, 1109 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.65 (m, 4H), 7.44-7.36 (m, 6H), 4.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 5.1, 8.4$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (dd, $J = 4.6, 10.4$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 5.1, 10.4$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 3.4, 9.8$ Hz, 1H), 2.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.18-2.08 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.76-1.71 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.50-1.44 (m, 1H), 1.07 (s, 9H), 0.96 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.84 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.80-0.77 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 135.9, 134.2, 129.8, 127.8, 75.4, 75.0, 74.7, 64.2, 62.6, 53.5, 42.6, 36.6, 34.8, 28.7, 28.6, 27.2, 25.5, 20.3, 19.6, 17.0, 14.5, 11.4, 10.0; MS (ESI) m/z 671.3 ($\text{M}+\text{Na}$, 100), 647.3 ($\text{M}+\text{H}$, 18); HRMS calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{O}_5\text{BrSi}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 647.2762, found: 647.2770 (1.3 ppm).

(2*S*,3*S*,4*S*)-methyl 4-((2*R*,3*S*,5*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(tert-butyldiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-3,5-dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-hydroxy-2-methylpentanoate

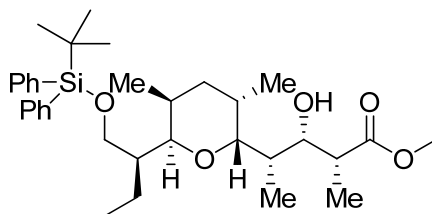


Compound 3.135. To a stirred solution of α -bromoesters **3.134** (952 mg, 1.47 mmol) in dry CH_2Cl_2 (15 mL) at -78°C , $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (475 μL , 2.65 mmol) and Bu_2BOTf (2.2 mL, 1.0 M in CH_2Cl_2) were added. The mixture was stirred for 1h at the same temperature

before adding Bu₃SnH (715 μ L, 2.65 mmol) and Et₃B (300 μ L, 1.0 M solution in hexane). The resulting suspension was stirred at -78 °C, and 0.2 equiv. of Et₃B with air was added every 30 min until the reaction was judged complete by TLC (around 5 hours). 1,4-dinitrobenzene (0.2 equiv.) was then added to the solution, and the mixture was stirred an additional 15 min at -78°C. A saturated aqueous solution of NH₄Cl was poured into the reaction mixture and most of the solvent was removed *in vacuo*. Then, the residue was dissolved in MeOH (15 mL) and cooled to 0°C. To this solution was added H₂O₂ (2.4 mL, 30% in water). After the resultant solution was stirred for 2 hours at 0°C, organic solvents were evaporated. The reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 X). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes:EtOAc, 90:10) to give the desired 2,3-*anti* compound **3.135** (594 mg, yield = 71 %).

Colorless oil, *R_f* 0.31 (hexanes:EtOAc, 85:15); [α]_D²⁵ -52.2 (*c* 1.0, CH₂Cl₂); **IR** (neat) ν_{max} = 3488, 3030, 2960, 1737, 1466, 1112 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.64 (m, 4H), 7.44-7.36 (m, 6H), 4.22 (dd, *J* = 1.3, 10.0 Hz, 1H), 3.77-3.71 (m, 5H), 3.67 (dd, *J* = 4.5, 9.6 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 3.9, 10.5 Hz, 1H), 2.65 (qd, *J* = 7.1, 10.0 Hz, 1H), 2.48 (bs, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.56-1.47 (m, 3H), 1.11 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.86-0.79 (m, 9H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 176.8, 136.0, 135.9, 134.1, 134.0, 129.9, 127.9, 127.8, 74.7, 71.8, 68.7, 61.6, 51.9, 43.5, 43.4, 36.5, 32.7, 29.0, 28.8, 27.2, 19.62, 19.59, 17.2, 14.9, 14.1, 11.8, 10.0; **MS** (ESI) *m/z* 569.4 (M+H, 32), 491.3 (21), 413.3 (42), 313.2 (58), 295.2 (100); **HRMS** calcd for C₃₄H₅₃O₅Si [M+H]⁺ : 569.3657, found: 569.3653 (-0.7 ppm).

(2*R*,3*S*,4*S*)-methyl 4-((2*R*,3*S*,5*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(tert-butyldiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-3,5-dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-hydroxy-2-methylpentanoate

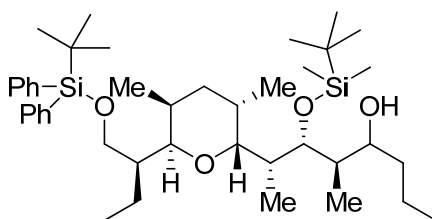


Compound 3.136. To a stirred solution of the α -bromoesters **3.134** (22 mg, 0.034 mmol) in dry CH_2Cl_2 (350 μL) at -78°C , AlMe_3 (51 μL , 2.0 M in toluene) was added. The mixture was stirred for 2h at the same temperature before adding Bu_3SnH (14 μL , 0.052 mmol) and Et_3B (20 μL , 1.0 M solution in hexane). The resulting suspension was stirred at -78°C then 0.2 equiv. of Et_3B followed with air was added each 30 min until the reaction was judged complete by TLC (around 3 hours). 1,4-Dinitrobenzene (0.2 equiv.) was then added to the solution, and the mixture was stirred for an additional 15 min at -78°C . The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (hexanes: EtOAc , 90:10) on silica gel to give the desired 2,3-*syn* compound **3.136** (16 mg, yield = 78 %)

Colorless oil, R_f 0.22 (hexanes: EtOAc , 85:15); $[\alpha]_D^{25} -56.9$ (c 1.1, CH_2Cl_2); **IR** (neat) $\nu_{\text{max}} = 3488, 3071, 2959, 1737, 1462, 1112 \text{ cm}^{-1}$; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.65 (m, 4H), 7.45-7.36 (m, 6H), 4.08 (d, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.77 (dd, $J = 3.6, 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.69 (dd, $J = 3.4, 10.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.65-3.62 (m, 4H), 3.58 (dd, $J = 3.6, 10.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.68 (qd, $J = 6.9, 9.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.50 (bs, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.58-1.42 (m, 4H), 1.32 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H), 1.08 (s, 9H), 0.93 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H), 0.88 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H), 0.85 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H), 0.83 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 175.8, 135.9, 134.1, 134.0, 129.9, 127.87, 127.85, 78.7, 74.8, 72.5, 61.9, 51.7, 43.8, 43.3, 36.4, 34.7, 29.0, 28.7, 27.2, 19.8, 19.6, 17.4, 15.6,

14.7, 11.8, 11.7; **MS** (ESI) m/z 591.3 ($M+Na$, 100); **HRMS** calcd for $C_{34}H_{52}O_5SiNa$ [$M+Na$] $^+$: 591.3476, found: 591.3473 (-0.6 ppm).

(5*R*,6*R*,7*R*)-6-(tert-butyldimethylsilyloxy)-7-((2*R*,3*S*,5*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(tert-butyldiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-3,5-dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5-methyloctan-4-ol



Compound 3.139. To an ice cooled solution of alcohol **3.135** (75 mg, 0.11 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1.1 mL), 2,6-lutidine (20 μ L, 0.17 mmol) and TBSOTf (30 μ L, 0.13 mmol) were added. After 1 h at r.t., the reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo* to give the protected compound which was immediately used in the next step without further purification.

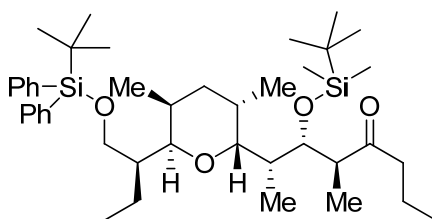
To a cold ($-98^\circ C$) solution of ester (0.11 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1.1 mL), DIBAL-H (140 μ L, 1.0 M in hexane) was added. The resulting solution was stirred at $-78^\circ C$ until the ester was completely consumed, as determined by TLC. A saturated aqueous solution of potassium sodium tartrate (Rochelle salt) was carefully poured into the reaction mixture and an equal volume of ether was added. The mixture was stirred vigorously and warmed to r.t. over 2h. The organic layer was separated and successively washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and brine. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo* to give the aldehyde which was immediately used in the next step without further purification.

The crude aldehyde (0.11 mmol) was dissolved in THF (1.1 mL) and cooled to $-78^\circ C$. Then, a solution of $nPrMgCl$ (85 μ L, 2.0 M in ether) was added dropwise. After 30

min. at -78°C , the reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (hexanes: EtOAc , 90:10) on silica gel to give the desired alcohol **3.139** (59 mg, 77 %, d.r. >20/1)

Colorless oil, R_f 0.33 (hexanes: EtOAc , 95:5); $[\alpha]_D^{25} -26.3$ (c 0.9, CH_2Cl_2); **IR** (neat) $\nu_{\text{max}} = 3421, 3032, 2965, 1107 \text{ cm}^{-1}$; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.67-7.63 (m, 4H), 7.46-7.36 (m, 6H), 4.28 (s, 1H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.73 (dd, $J = 4.1, 10.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.70 (dd, $J = 4.3, 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.57 (dd, $J = 3.8, 10.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.51 (dd, $J = 3.7, 10.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.16-2.05 (m, 2H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.58-1.42 (m, 8H), 1.33-1.17 (m, 2H), 1.06 (s, 9H), 0.97 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3H), 0.96 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3H), 0.93-0.88 (m, 15H), 0.85-0.80 (m, 6H), 0.12 (s, 3H), 0.10 (s, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 135.9, 134.0, 133.9, 129.8, 127.8, 78.8, 76.5, 73.5, 71.5, 62.0, 44.6, 43.7, 37.5, 36.5, 36.0, 29.2, 28.8, 27.2, 26.3, 20.9, 19.7, 19.5, 18.5, 16.4, 15.9, 14.4, 13.0, 11.8, 10.3, -3.2, -4.0; **MS** (ESI) m/z 719.5 ($\text{M}+\text{Na}$, 35), 697.5 ($\text{M}+\text{H}$, 18), 591.3 (40), 489.1 (100), 304.3 (66); **HRMS** calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{73}\text{O}_4\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 697.5042, found: 697.5038 (-0.6 ppm).

(5*S*,6*S*,7*R*)-6-(tert-butyldimethylsilyloxy)-7-((2*R*,3*S*,5*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(tert-butyldiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-3,5-dimethyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-methyloctan-4-one

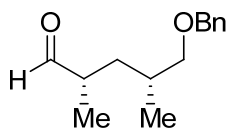


Compound 3.140. To a solution of alcohol **3.139** (41 mg, 0.06 mmol) in CH_2Cl_2 (600 μL) under argon, Dess-Martin periodinane (32 mg, 0.08 mmol) and NaHCO_3 (50 mg, 0.6 mmol) were added. After stirring for 3 h at r.t., the reaction mixture was partitioned

between a saturated aqueous solution of sodium thiosulfate and Et₂O. The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and brine, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (hexanes:EtOAc, 95:5) on silica gel to give the desired ketone **3.140** (36 mg, yield = 88 %).

Colorless oil, *R_f* 0.24 (hexanes:EtOAc, 97.5:2.5); [α]_D²⁵ -34.7 (*c* 0.2, CH₂Cl₂); **IR** (neat) ν_{max} = 3071, 2934, 1715, 1111 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.63 (m, 4H), 7.45-7.36 (m, 6H), 4.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.69 (ddd, *J* = 3.4, 9.8, 12.7 Hz, 2H), 3.61-3.53 (m, 2H), 2.75 (qd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 1H), 2.56-2.42 (m, 2H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.67-1.53 (m, 4H), 1.47-1.42 (m, 1H), 1.37 (td, *J* = 4.1, 13.4 Hz, 1H), 1.05 (s, 9H), 0.97 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.82 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 0.12 (s, 3H), -0.02 (s, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 135.9, 134.0, 133.9, 129.8, 127.8, 127.8, 78.8, 76.5, 73.5, 71.5, 62.0, 44.6, 43.7, 37.5, 36.5, 36.0, 29.2, 28.8, 27.2, 26.3, 20.9, 19.7, 19.5, 18.5, 16.4, 15.9, 14.4, 13.0, 11.8, 10.3, -3.2, -4.0; **MS** (ESI) *m/z* 695.5 (*M*+*H*, 32), 595.4 (18), 563.4 (100), 307.3 (62); **HRMS** calcd for C₄₂H₇₁O₄Si₂ [*M*+*H*]⁺ : 695.4885, found: 695.4862 (-3.3 ppm).

(2*S*,4*R*)-5-(benzyloxy)-2,4-dimethylpentanal



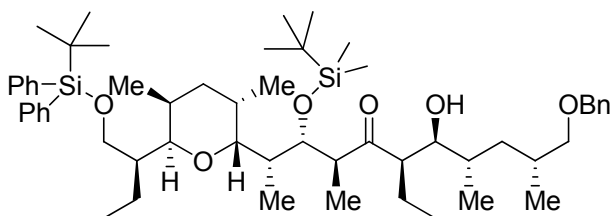
Compound 3.41. To a solution of alcohol **3.142**¹³ (100 mg, 0.45 mmol) in CH₂Cl₂ (4.5 mL) under argon, Dess-Martin periodinane (250 mg, 0.59 mmol) and NaHCO₃ (370 mg, 4.4 mmol) were added. After stirring for 3 h at r.t., the reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of sodium thiosulfate and Et₂O. The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and

13. For the preparation of alcohol **3.142** : Vong, B. V.; Abraham, S.; Xiang, A. X.; Theodorakis, E. A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1617.

brine, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was used directly without any further purification (95 mg, yield = 96 %).

Colorless oil, *R_f* 0.42 (hexanes:EtOAc, 70:30); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.58 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 5H), 4.49 (s, 2H), 3.31 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.51-2.44 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.21-1.15 (m, 1H), 1.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 201.5, 134.8, 127.7, 123.8, 71.7, 69.3, 45.0, 40.5, 31.3, 27.6, 13.9, 10.6.

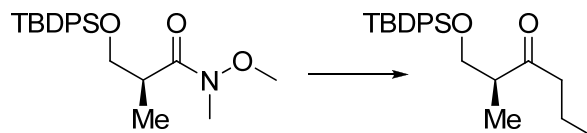
**(2*R*,3*S*,4*S*,6*R*,7*S*,8*S*,10*R*)-11-(benzyloxy)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-
((2*R*,3*S*,5*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(tert-butyldiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-3,5-
dimethyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-6-ethyl-7-hydroxy-4,8,10-trimethylundecan-5-
one**



Compound 3.115. A solution of TiCl₄ (32 μL, 1.0 M in CH₂Cl₂) was added dropwise to a solution of ketone **3.116** (20 mg, 0.029 mmol) in CH₂Cl₂ (300 μL) at -78°C under argon, giving a yellow slurry. After 2 min, EtN(*i*Pr)₂ (6 μL, 0.036 mmol) was added dropwise, and the resulting deep red solution was stirred at -78°C for 1.5 h. After the dropwise addition of a solution of aldehyde **3.41** (7 mg, 0.032 mmol) in CH₂Cl₂ (50 μL), stirring was continued at -78°C for an additional 4 h. The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH₄Cl and Et₂O. The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and brine, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (hexanes:EtOAc, 95:5) on silica gel to give the desired ketone **3.115** (18 mg, yield = 67 %, d.r. >95%). Unreacted ketone **3.116** was also recovered (2 mg, 15 %).

Colorless oil, R_f 0.45 (hexanes:EtOAc, 9:1); $[\alpha]_D^{25}$ -20.3 (c 0.5, CH_2Cl_2); **IR** (neat) ν_{max} = 3427, 3071, 2961, 1715, 1463, 1111 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.67-7.64 (m, 4H), 7.44-7.25 (m, 11H), 4.54 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.50-4.46 (m, 2H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.59 (dd, J = 1.2, 9.2 Hz, 1H), 3.57-3.51 (m, 2H), 3.45 (dd, J = 4.8, 9.1 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 7.5, 9.1 Hz, 1H), 2.92 (qd, J = 7.1, 7.1 Hz, 1H), 3.01 (bs, 1H), 2.68 (ddd, J = 1.5, 3.5, 8.1 Hz, 1H), 2.16-2.04 (m, 2H), 1.99-1.82 (m, 4H), 1.81-1.49 (m, 7H), 1.45-1.39 (m, 1H), 1.05-1.02 (m, 12H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.97-0.93 (m, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.87-0.81 (m, 12H), 0.14 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 217.3, 139.1, 136.0, 134.1, 133.6, 129.8, 128.5, 127.8, 127.7, 127.6, 76.1, 75.9, 75.0, 73.2, 72.7, 72.0, 62.1, 55.2, 51.6, 43.8, 38.7, 36.2, 34.8, 34.0, 31.5, 29.3, 29.1, 27.2, 26.6, 25.9, 19.6, 19.5, 18.9, 17.8, 17.7, 16.6, 15.7, 14.3, 13.7, 11.9, 11.3, -3.3, -3.9; **MS** (ESI) m/z 915.6 ($\text{M}+\text{H}$, 12), 695.5 (32), 563.4 (100), 307.3 (52); **HRMS** calcd for $\text{C}_{56}\text{H}_{91}\text{O}_6\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 915.6349, found: 915.6331 (-1.9 ppm).

(*S*)-1-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-2-methylhexan-3-one

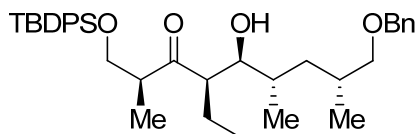


Compound 3.143. The crude amide¹⁴ (1.90 g, 5.0 mmol) was dissolved in THF (50 mL) and cooled to -40°C . Then, a solution of $n\text{PrMgCl}$ (5.0 mL, 2.0 M in ether) was added dropwise. After 60 min. at -40°C , the reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (hexanes:EtOAc, 90:10) on silica gel to give the desired ketone **3.143** (1.79 g, yield = 91 %)

14. For the preparation of the corresponding amide : Denmark, S.E.; Pham, S.M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5045.

Colorless oil, R_f 0.38 (hexanes:EtOAc, 9:1); $[\alpha]_D^{25} +26.7$ (c 1.1, CH_2Cl_2); **IR** (neat) ν_{max} = 3071, 2962, 1715, 1111 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.63 (m, 4H), 7.45-7.38 (m, 6H), 3.82 (dd, J = 7.8, 9.9 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 5.5, 9.9 Hz, 1H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.55-2.43 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 3H), 1.03 (s, 9H), 1.01 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 213.6, 135.5, 135.5, 133.3, 133.2, 129.6, 127.6, 66.2, 48.3, 44.5, 26.7, 19.1, 16.8, 13.8, 13.0; **MS** (ESI) m/z 369.2 ($\text{M}+\text{H}$, 100), 291.2 (20); **HRMS** calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 369.2244, found: 369.2238 (-1.6 ppm).

(2*S*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*)-9-(benzyloxy)-1-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-4-ethyl-5-hydroxy-2,6,8-trimethylnonan-3-one

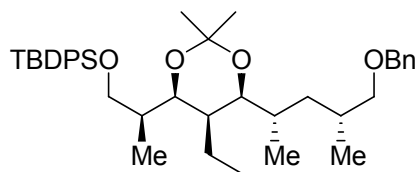


Compound 3.144. A solution of TiCl_4 (145 μL , 1.0 M in CH_2Cl_2) was added dropwise to a solution of ketone **3.143** 50 mg, 0.132 mmol) in CH_2Cl_2 (650 μL) at -78°C under argon, giving a yellow slurry. After 2 min, $\text{EtN}(i\text{Pr})_2$ (30 μL , 0.16 mmol) was added dropwise, and the resulting deep red solution was stirred at -78°C for 1.5 h. After the dropwise addition of a solution of aldehyde **3.41** (32 mg, 0.15 mmol) in CH_2Cl_2 (150 μL), stirring was continued at -78°C for an additional 4 h. The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (hexanes:EtOAc, 95:5) on silica gel to give the desired alcohol **3.144** (57 mg, yield = 73 %, d.r. >20 / 1).

Colorless oil, R_f 0.24 (hexanes:EtOAc, 85:15); **IR** (neat) ν_{max} = 3507, 3062, 2962, 1701, 1458, 1110 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.66-7.64 (m, 4H), 7.46-7.39 (m, 7H), 7.34-7.33 (m, 4H), 4.53 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.93 (t_{app} , J =

12.0 Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 4.4, 9.9$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 4.6, 8.2$ Hz, 1H), 3.93 (t_{app} , $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.79 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.65 (s, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.85-.78 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.32-1.26 (m, 1H), 1.04 (s, 9H), 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 217.5, 138.7, 135.5, 133.1, 133.0, 129.7, 128.2, 127.7, 127.4, 127.3, 75.6, 74.4, 72.9, 65.6, 54.9, 48.9, 38.4, 33.7, 31.2, 26.8, 19.3, 19.1, 16.9, 16.3, 12.8, 12.7; **MS** (ESI) m/z 611.4 ($\text{M}+\text{Na}$, 100), 589.4 ($\text{M}+\text{H}$, 26); **HRMS** calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{52}\text{O}_4\text{NaSi}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 611.3527, found: 611.3519 (-0.6 ppm).

((2*S*)-2-((5*R*,6*S*)-6-((2*S*,4*R*)-5-(benzyloxy)-4-methylpentan-2-yl)-5-ethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)propoxy)(tert-butyl)diphenylsilane



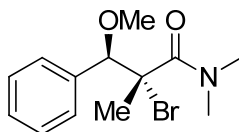
Compound 3.146. To a cold solution (-78°C) of the ketone **3.144** (50 mg, 0.08 mmol) in THF (1.6 mL) under argon, a solution of DIBAL-H (210 μL , 1.0 M in toluene) was added. After stirring for 4 h at -78°C , a saturated aqueous solution of potassium sodium tartrate (Rochelle salt) was carefully poured into the reaction mixture and an equal volume of ether was added. The mixture was stirred vigorously and warmed to r.t. over 2h. The organic layer was separated and successively washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and brine. The organic layer was dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The ratio was found to be 8 : 1 on the basis of NMR data.

The crude diol (0.08 mmol) was dissolved in 2,2-dimethoxypropane (1.5 mL) and a small piece of CSA was added at r.t. After stirring for 2 h at r.t., a drop of Et_3N was added and the solution was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (hexanes:EtOAc, 95:5) on silica gel to give the desired acetonide **3.146** (36 mg, yield = 72 %, d.r. >20 / 1).

Colorless oil, R_f 0.35 (hexanes:EtOAc, 95:5); $[\alpha]_D^{25} +7.6$ (c 1.6, CH_2Cl_2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.66 (m, 4H), 7.46-7.27 (m, 11H), 4.56 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.43 (dd, $J = 4.8, 9.2$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 7.5, 9.0$ Hz, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.46-1.33 (m, 10H), 1.15 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.80 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 138.9, 135.5, 133.5, 129.6, 129.5, 128.2, 127.6, 127.4, 127.2, 98.7, 80.0, 76.7, 75.6, 72.8, 65.0, 38.4, 37.7, 36.7, 32.0, 31.2, 29.9, 26.8, 19.3, 19.2, 15.8, 14.9, 14.7; MS (ESI) m/z 653.4 (M+Na, 35), 449.2 (100), 227.0 (17); HRMS calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{58}\text{O}_4\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 653.3997, found: 653.3993 (-0.6 ppm).

Chapter 4

(±)-(2*R*,3*R*)-2-bromo-3-methoxy-*N,N*,2-trimethyl-3-phenylpropanamide

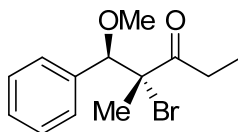


Compound 4.12. To a solution of commercially available α -methylcinnamic acid (2.06 g, 12.7 mmol) and Br₂ (780 μ L, 15.2 mmol) in absolute MeOH (75 mL), AgNO₃ (2.58 g, 15.2 mmol) was added. After being stirred for 45 min at 25 °C, the reaction mixture was filtered and concentrated. The residue was diluted with Et₂O and successively washed with 10% aqueous Na₂S₂O₃, water, and brine. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered, and concentrated to afford the desired α -bromoacid **4.11**.

To a solution of the crude acid (12.7 mmol) in dry toluene (5 mL), oxalyl chloride (2.93 mL) and a catalytic amount of DMF (200 μ L) were successively added. After being stirred for 1 h at 25 °C, the reaction mixture was concentrated, and the residue was dissolved in dry CH₂Cl₂ (25 mL). To the cold (-78°C) solution of crude acyl chloride, Me₂NH (12 mL, 2.0 M in THF) was added. The reaction mixture was slowly allowed to warm to 25 °C, diluted with Et₂O and successively washed with saturated aqueous NaHCO₃, 10% aqueous HCl, water, and brine. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (40% EtOAc-hexane) to afford the α -bromoamide **4.12** (2.32 g, yield = 68 %).

White solid, *R_f* 0.19 (hexanes:EtOAc, 70:30); **IR** (neat) ν_{max} = 3050, 2937, 1641, 1094 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.44 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 3H), 4.94 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.22 (bs, 6H), 1.84 (s, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 169.2, 136.0, 129.7, 128.7, 127.9, 86.8, 62.5, 58.1, 39.7, 26.1; **MS** (ESI) *m/z* 322.0 (M+Na, 100), 300.1 (M+H, 20); **HRMS** calcd for C₁₃H₁₉O₂NBr [M+H]⁺: 300.0594, found: 300.0592 (-0.7 ppm).

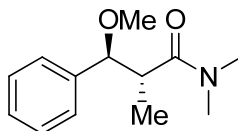
(±)-(1*R*,2*R*)-2-bromo-1-methoxy-2-methyl-1-phenylpentan-3-one



Compound 4.16. To a cold (0°C) solution of ketone **4.15**¹⁵ (850 mg, 4.9 mmol) in absolute MeOH (50 mL), *N*-bromosaccharin (1.55 g, 5.8 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 25°C and once the reaction was completed (monitored by TLC), the reaction mixture was diluted with ether and treated with 0.1 N HCl. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with ether. The combined organic layers were washed twice with an aqueous saturated NaHCO₃ solution and a saturated NaCl solution and dried over anhydrous MgSO₄. The extracts were then concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by flash chromatography on a silica gel column (hexanes-ethyl acetate, 80:20) to give **4.16** (1.33 g, yield = 94 %).

White solid, *R_f* 0.24 (hexanes:EtOAc, 95:5); **IR** (neat) ν_{\max} = 3032, 2937, 1719, 1452 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.36 (m, 5H), 4.88 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 1H) 1.70 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 204.9, 135.2, 129.5, 128.8, 128.0, 86.4, 67.6, 57.8, 30.0, 21.4, 8.9. **MS** (ESI) *m/z* 307.3 (*M*+Na, 100), 227.1 (10); **HRMS** calcd for C₁₃H₁₇BrO₂Na [*M*+Na]⁺ : 307.0304, found: 307.0305 (0.1 ppm).

(±)-(2*R*,3*S*)-3-methoxy-*N,N*,2-trimethyl-3-phenylpropanamide

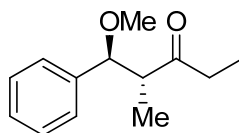


15. For the preparation of ketone **4.15** : Yanagisawa, A.; Gouda, R.; Arai, T. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4281.

Compound 4.19. To a stirred solution of α -bromoamide **4.12** (60 mg, 0.2 mmol) in dry CH_2Cl_2 (2 mL) at -78°C , Bu_3SnH (85 μL , 0.3 mmol) and Et_3B (40 μL , 1.0 M solution in hexane) were added. The resulting suspension was stirred at -78°C , and 0.2 equiv. of Et_3B with air was added each 30 min until the reaction was judged complete by TLC (around 3 hours). 1,4-dinitrobenzene (5 mg) was then added to the solution, and the mixture was stirred an additional 15 min at -78°C . The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated. The residue was dissolved in ether and mix vigorously for 2 hours with KF/Celite (150 mg) to eliminate the tin residues. The reaction mixture was filtered on Celite and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel column (hexanes: EtOAc , 60:40) to give **4.19** (34 mg, yield = 81 %).

Colorless oil, R_f 0.17 (hexanes: EtOAc , 60:40); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.28 (m, 5H), 4.35 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.03-2.97 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 0.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 175.2, 139.9, 128.3, 127.9, 127.7, 86.4, 56.8, 42.5, 37.4, 35.8, 14.4.

(\pm)-(1*S*,2*R*)-1-methoxy-2-methyl-1-phenylpentan-3-one



Compound 4.20. To a stirred solution of α -bromoketone **4.16** (802 mg, 2.8 mmol) in dry CH_2Cl_2 (28 mL) at -78°C , Ph_3SnH (1.18 g, 3.4 mmol) and Et_3B (560 μL , 1.0 M solution in hexane) were added. The resulting suspension was stirred at -78°C , and 0.2 equiv. of Et_3B with air was added each 30 min until the reaction was judged complete by TLC (around 3 hours). 1,4-dinitrobenzene (100mg) was then added to the solution, and the mixture was stirred an additional 15 min at -78°C . The reaction mixture was

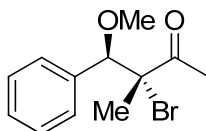
partitioned between a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated. The residue was dissolved in ether and mix vigorously for 2 hours with KF/Celite (1.0 g) to eliminate the tin residues. The reaction mixture was filtered on Celite and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel column (hexanes: EtOAc , 98:2) to give **4.20** as an inseparable mixture of isomers (13 : 1, 406 mg, yield = 72 %). Spectral data were consistent with literature value.¹⁶

Colorless oil, R_f 0.29 (hexanes: EtOAc , 97.5:2.5);

Major isomer (2,3-*anti*, **4.20**) : $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.23 (m, 5H), 4.20 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.59 (qq, $J = 7.2, 18.1$ Hz, 2H), 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.73 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

Minor isomer (2,3-*syn*, **4.23**) : $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.23 (m, 5H), 4.30 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.29 (qd, $J = 7.2, 18.0$ Hz, 1H), 1.96 (qd, $J = 7.2, 18.1$ Hz, 1H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

(±)-(3*R*,4*R*)-3-bromo-4-methoxy-3-methyl-4-phenylbutan-2-one



Compound 4.26. To a cold (0 °C) solution of the ketone **4.25**¹⁷ (1.08 g, 6.24 mmol) in absolute MeOH (63 mL), *N*-bromosaccharin (1.87 g, 7.0 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 25°C and once the reaction was completed (monitored by TLC), the reaction mixture was diluted with ether and treated with 0.1 N HCl . The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with ether. The combined

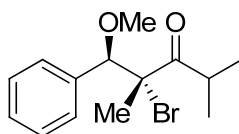
16. Zhang, Z.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4242.

17. For the preparation of ketone **4.25** : Kreher, U. P.; Rosamilia, A. E.; Raston, C. L.; Scott, J. L.; Strauss, C. R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3107.

organic layers were washed twice with an aqueous saturated NaHCO_3 solution and a saturated NaCl solution and dried over anhydrous MgSO_4 . The extracts were then concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on a silica gel column (hexanes-ethyl acetate, 90:10) to give **4.26** (1.64 g, yield = 98 %).

Yellowish solid, R_f 0.32 (hexanes:EtOAc, 90:10); **IR** (neat) ν_{max} = 3064, 2937, 1718, 1452 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.36 (m, 5H), 4.86 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.66 (s, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 201.4, 134.6, 129.2, 128.5, 127.8, 86.3, 67.1, 57.5, 24.3, 20.8; **MS** (ESI) m/z 293.0 ($\text{M}+\text{Na}$, 100); **HRMS** calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{BrNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 293.0148, found : 293.0150 (1.4 ppm).

(±)-(1*R*,2*R*)-2-bromo-1-methoxy-2,4-dimethyl-1-phenylpentan-3-one

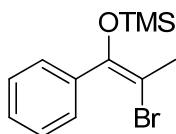


Compound 4.28. To a cold (0°C) solution of the ketone **4.27**¹⁸ (100 mg, 0.53 mmol) in absolute MeOH (5 mL), *N*-bromosaccharin (170 mg, 0.68 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 25 °C and once the reaction was completed (monitored by TLC), the reaction mixture was diluted with ether and treated with 0.1 N HCl. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with ether. The combined organic layers were washed twice with an aqueous saturated NaHCO_3 solution and a saturated NaCl solution and dried over anhydrous MgSO_4 . The extracts were then concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on a silica gel column (hexanes:EtOAc, 95:5) to give **4.28** (151 mg, yield = 96 %).

18. For the preparation of ketone **4.27** : Pasto, D.J.; Smorada, R.L.; Turini, B.L.; Wampfler, D.J. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 432.

White powder, R_f 0.31 (hexanes:EtOAc, 95:5); **IR** (neat) ν_{\max} = 3031, 2979, 1716, 1452, 1095 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.38 (m, 5H), 4.92 (s, 1H), 3.42 (sept., J = 6.7 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 209.0, 135.1, 129.7, 128.8, 128.0, 86.1, 68.2, 57.5, 34.9, 22.1, 21.0, 20.5; **MS** (ESI) m/z 321.0 ($\text{M}+\text{Na}$, 100), 299.0 ($\text{M}+\text{H}$, 7), 273.1 (18); **HRMS** calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Br}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 299.0641, found: 299.0636 (-1.7 ppm).

(2-bromo-1-phenylprop-1-enyloxy)trimethylsilane



Compound 4.30. To a cold (0°C) solution of commercially available ethylphenylketone **4.29** (6.65 mL, 50 mmol) in dry CH_2Cl_2 (250 mL), bromine (2.57 mL, 50 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 25°C for 1 h and the reaction mixture was diluted with ether and treated with an aqueous saturated NaHCO_3 solution. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with ether. The combined organic layers were washed twice with an aqueous saturated NaHCO_3 solution and a saturated NaCl solution and dried over anhydrous MgSO_4 .

To the crude solution (-78°C) of bromoketone (1.00 g, 4.7 mmol) in THF (47 mL), LiHMDS (5.2 mL, 1.0 M in THF) was added and the reaction mixture was stirred at -78°C for 15 min. Then, TMSCl (660 μL , 5.2 mmol) was added and reaction mixture was stirred at -78°C for an additional hour. The solution was warmed to 0°C and cold water was added. The mixture was diluted with pentane and the organic layer was separated. The combined organic layer was washed twice with an aqueous saturated CuSO_4 solution and a saturated NaCl solution. The organic layer was separated and dried over anhydrous MgSO_4 . The extracts were then concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by flash chromatography on a silica gel column

(hexanes:EtOAc, 98:2) to give **4.30** (1.03 g, yield = 85 %, mixture of 2:1). Spectral data were consistent with literature value.¹⁹

White solid, R_f 0.41 (hexanes:EtOAc, 97.5:2.5);

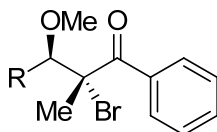
Major isomer ((*E*), **4.30a**): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.46 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 0.20 (s, 9H).

Minor isomer ((*Z*), **4.30b**): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.46 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 3H), 1.56 (s, 3H), 0.01 (s, 9H).

4.31, R = Ph, (\pm)-(2*R*,3*R*)-2-bromo-3-methoxy-2-methyl-1,3-diphenylpropan-1-one

4.32, R = *i*Pr, (\pm)-(2*R*,3*R*)-2-bromo-3-methoxy-2,4-dimethyl-1-phenylpentan-1-one

4.33, R = *n*Bu, (\pm)-(2*R*,3*R*)-2-bromo-3-methoxy-2-methyl-1-phenylhexan-1-one



To a cold (-78°C) solution of enolsilane **4.30** (1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (0.1 M), the corresponding acetal (1.1 equiv) was added. Then, the TiCl_4 (1.0 M in CH_2Cl_2 , 1.2 equiv.) was added dropwise and the reaction mixture was slowly warmed to room temperature. The mixture was diluted with ether and treated with an aqueous saturated NaHCO_3 solution. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with ether. The combined organic layers were washed twice with an aqueous saturated NaHCO_3 solution and a saturated NaCl solution and dried over anhydrous MgSO_4 . The extracts were concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on a silica gel column (hexanes: EtOAc, 95:5) to give the desired compound.

Compound 4.31 (unseparable mixture of 6 : 1, yield = 42 %). The minor isomer is denoted by an asterix.

19. Zembayashi, M.; Tamao, K.; Kumada, M. *Synthesis* **1977**, 422.

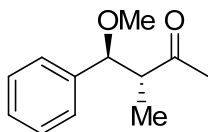
Colorless oil, R_f 0.29 (hexanes:EtOAc, 95:5); **IR** (neat) ν_{\max} = 3031, 2953, 1688 1455 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 8.09-8.05 (m, 2H), 7.93-7.90* (m, 2H), 7.57-7.45* (m, 4H), 7.57-7.45 (m, 4H), 7.45-7.36 (m, 4H), 7.33-7.29* (m, 4H), 5.00 (s, 1H), 4.98* (s, 1H), 3.35* (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.89* (s, 3H), 1.80 (s, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 198.8*, 197.6, 135.8*, 135.1, 132.0*, 131.5, 129.6, 129.4*, 129.2*, 129.2, 128.8*, 128.7, 128.3, 128.2*, 128.2*, 128.0, 86.6*, 86.1, 70.7*, 64.2, 57.8*, 57.5, 25.3*, 22.2; **MS** (ESI) m/z 355.0 ($\text{M}+\text{Na}$, 100), 275.1 (15); **HRMS** calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrNaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 355.0304, found: 355.0300 (-1.1 ppm).

Compound 4.32 (unseparable mixture of 1.2 : 1, yield = 52 %). The minor isomer is denoted by an asterix.

Colorless oil, R_f 0.32 (hexanes:EtOAc, 85:15); **IR** (neat) ν_{\max} = 3032, 2953, 1686, 1455 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 8.08-8.05 (m, 2H), 8.04-8.01* (m, 2H), 7.57-7.43 (m, 3H), 7.47-7.43* (m, 3H), 4.04* (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 1.8, 9.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.06* (s, 3H), 2.13-2.05* (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.93* (s, 3H), 1.69-1.53 (m, 1H), 1.51-1.38 (m, 5H), 1.22-1.09* (m, 5H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.79* (t, J = 7.1 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 198.0, 196.9, 137.3, 136.7, 132.4 131.7, 130.0, 129.4, 128.5, 128.3, 89.5, 88.5, 71.5, 66.6, 63.2, 60.9, 32.5, 29.3, 25.5, 23.7, 23.2, 22.8, 18.6, 17.8; **MS** (ESI) m/z 321.0 ($\text{M}+\text{Na}$, 100), 241.1 (25); **HRMS** calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrNaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 321.0461, found: 321.0464 (1.1 ppm).

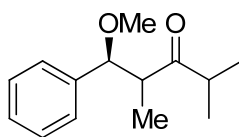
Compound 4.33 (unseparable mixture of 1.4 : 1, yield = 38 %). The minor isomer is denoted by an asterix.

Colorless oil, R_f 0.47 (hexanes:EtOAc, 90:10); **IR** (neat) ν_{\max} = 3032, 2953, 1686, 1455 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 8.08-8.05 (m, 2H), 8.02-7.98* (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.46-7.40* (m, 3H), 3.95 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.90* (dd, J = 2.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.98* (s, 3H), 2.41 (ds, J = 2.7, 7.0 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.92* (s, 3H), 1.67-1.57* (m, 1H), 1.18 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.96* (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.72 (d, J = 7.0 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 197.9, 197.2, 136.9, 136.5, 132.4, 131.9, 129.8, 129.4, 128.4, 128.3, 86.0, 85.1, 70.2, 65.6, 62.6, 60.3, 32.9, 31.3, 30.0, 29.2, 23.2, 23.2, 22.8, 22.5, 14.2, 14.0; **MS** (ESI) m/z 335.0 ($\text{M}+\text{Na}$, 100), 255.1 (17); **HRMS** calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrNaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 335.0617, found: 335.0619 (0.6 ppm).

(±)-(3*R*,4*S*)-4-methoxy-3-methyl-4-phenylbutan-2-one

Compound 4.34a. To a stirred solution of α -bromoketone **4.26** (60 mg, 0.22 mmol) in dry CH_2Cl_2 (2 mL) at -78°C , Ph_3SnH (155 mg, 0.44 mmol) and Et_3B (45 μL , 1.0 M solution in hexane) were added. The resulting suspension was stirred at -78°C , and 0.2 equiv. of Et_3B with air was added every 30 min until the reaction was judged complete by TLC (around 3 hours). 1,4-Dinitrobenzene (10 mg) was then added to the solution, and the mixture was stirred an additional 15 min at -78°C . The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel column (hexanes: EtOAc , 95:5) to give **4.34a** as an unseparable mixture (*anti:syn* = 15:1, 31 mg, yield = 73 %).

Yellowish oil, R_f 0.18 (hexanes: EtOAc , 90:10); **IR** (neat) ν_{max} = 3030, 2932, 1715, 1093 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.39–7.28 (m, 5H), 4.21 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.90 (qd, J = 7.1, 9.8 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 0.77 (d, J = 9.8 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 212.2, 139.5, 128.6, 128.4, 127.8, 86.6, 56.9, 53.4, 30.4, 13.8; **MS** (ESI) m/z 215.1 ($\text{M}+\text{Na}$, 100), 161.1 (60); **HRMS** calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 215.1043, found: 215.1040 (−1.0 ppm).

(±)-(1*S*)-1-methoxy-2,4-dimethyl-1-phenylpentan-3-one

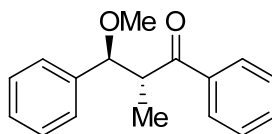
Compound 4.34c. To a stirred solution of α -bromoketone **4.28** (35 mg, 0.12 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1.2 mL) at -78°C , Bu_3SnH (40 μL , 0.15 mmol) and Et_3B (30 μL , 1.0 M solution in hexane) were added. The resulting suspension was stirred at -78°C , and 0.2 equiv. of Et_3B with air was added every 30 min until the reaction was judged complete by TLC (around 3 hours). 1,4-Dinitrobenzene (5 mg) was then added to the solution, and the mixture was stirred an additional 15 min at -78°C . The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel column (hexanes: EtOAc , 97.5:2.5) to give **4.34c** (21 mg, yield = 79 %). Spectral data were consistent with literature value.²⁰

Colorless oil, R_f 0.29 (hexanes: EtOAc , 97.5:2.5);

Major isomer (2,3-*anti*, **4.34c**) : $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.23 (m, 5H), 4.18 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 1.14 (t, $J = 6.3$ Hz, 6H), 0.723 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

Minor isomer (2,3-*syn*, **4.35c**) : $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.23 (m, 5H), 4.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.69 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H).

(\pm)-(2*R*,3*S*)-3-methoxy-2-methyl-1,3-diphenylpropan-1-one



Compound 4.34d. To a stirred solution of α -bromoketone **4.31** (51 mg, 0.16 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1.6 mL) at -78°C , Bu_3SnH (51 μL , 0.19 mmol) and Et_3B (32 μL , 1.0 M

20. Li, L.-S.; Das, S.; Sinha, S. C. *Org. Lett.* **2004**, 6, 127.

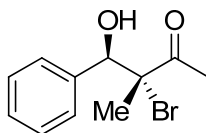
solution in hexane) were added. The resulting suspension was stirred at -78°C , and 0.2 equiv. of Et_3B with air was added every 30 min until the reaction was judged complete by TLC (around 3 hours). 1,4-Dinitrobenzene (0.2 equiv.) was then added to the solution, and the mixture was stirred an additional 15 min at -78°C . The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated. The residue was dissolved in ether and mix vigorously for 2 hours with KF/Celite (0.75 g/mmol of substrate) to eliminate the tin residues. The reaction mixture was filtered on Celite and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel column (hexanes: EtOAc , 95:5) to give **4.34d** (20 mg, yield = 53 %, mixture of isomers = 9:1). Spectral data were consistent with literature value.²¹

Colorless oil, R_f 0.21 (hexanes: EtOAc , 95:5);

Major isomer (2,3-*anti*, **4.34d**) : $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.30 (m, 10H), 4.50 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.88-3.78 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 0.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H).

Minor isomer (2,3-*syn*, **4.35d**) : $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.30 (m, 10H), 4.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.88-3.78 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.40 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H).

(\pm)-(3*R*,4*R*)-3-bromo-4-hydroxy-3-methyl-4-phenylbutan-2-one



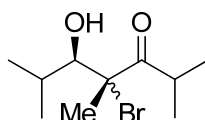
Compound 4.36. To a cold (0°C) solution of the ketone **4.25**¹⁷ (1.66 g, 10.4 mmol) in CH_3CN / H_2O (8 mL / 2 mL), *N*-bromosaccharin (3.00 g, 11.4 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 25°C and once the reaction was completed (monitored by TLC), the reaction mixture was diluted with ether and treated with 0.1 N HCl . The

21. Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4259.

organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with ether. The combined organic layers were washed twice with an aqueous saturated NaHCO_3 solution and a saturated NaCl solution and dried over anhydrous MgSO_4 . The extracts were then concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on a silica gel column (hexanes-ethyl acetate, 80:20) to give **4.36** (2.51 g, yield = 94 %). On the basis of NMR data, a mixture of diastereoisomers (11 : 1) was observed (minor resonances are denoted by an asterisk).

White solid, R_f 0.12 (hexanes:EtOAc, 85:15); **IR** (neat) ν_{max} = 3390, 3037, 2940, 1700, 1216 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.46 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 3H), 5.33 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.10* (d, J = 3.7 Hz, 0.1H), 3.20* (d, J = 3.7 Hz, 0.1H), 3.04 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.50* (s, 0.3H), 1.78 (s, 3H), 1.71* (s, 0.3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 204.3, 137.6, 128.5, 128.4, 127.7, 77.2, 68.7, 25.6, 20.9; **MS** (ESI) m/z 279.0 ($\text{M}+\text{Na}$, 100); **HRMS** calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{BrNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 278.9991, found: 278.9989 (-0.7 ppm).

(±)-(R)-4-bromo-5-hydroxy-2,4,6-trimethylheptan-3-one

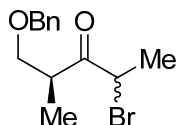


Compound 4.39. TiCl_4 (610 μL , 1.0 M in CH_2Cl_2) was added dropwise to a solution of bromoketone **4.38** (100 mg, 0.56 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) at -78°C . The orange solution was stirred for 2 min and $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (103 μL , 0.61 mmol) was added dropwise. The resulting dark red solution was stirred for 30 min. at -78°C and isobutyraldehyde (76 μL , 0.84 mmol) was added. After 2 h at -78°C , the reaction was warmed to 0°C and stirred for 1h. The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The resulting oil was purified by flash chromatography on a

silica gel column (hexanes:ethyl acetate, 9:1) to give **4.39** as only one isomer (100 mg, yield = 71 %).

Colorless oil, R_f 0.17 (hexanes:EtOAc, 90.5:10); **IR** (neat) ν_{\max} = 3513, 2972, 1703, 1468 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 3.96 (dd, J = 3.4, 6.8 Hz, 1H), 3.43 (sept., J = 6.7 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 211.9, 79.2, 72.3, 36.0, 30.3, 23.2, 22.4, 21.2, 20.9, 17.6; **MS** (ESI) m/z 273.0 ($\text{M}+\text{Na}$, 90), 251.0 ($\text{M}+\text{H}$, 44), 233.1 (100); **HRMS** calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{BrNaO}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 251.0641, found: 251.0637 (-1.6 ppm).

(S)-1-(benzyloxy)-4-bromo-2-methylpentan-3-one



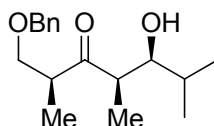
Compound 4.49. To a cold (0 °C) solution of the benzyloether **4.47**¹⁴ (875 mg, 4.25 mmol) in dry benzene (42 mL), TMSOTf (921 μL , 5.1 mmol) and Et_3N (890 μL , 6.4 mmol) were added. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*.

To a cold (-40 °C) solution of crude silane (4.25 mmol) in dry THF (42 mL), *N*-bromosuccinimide (1.34 g, 5.10 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at -40 °C for 30 min. and warmed to room temperature. Once the reaction was completed (monitored by TLC), the reaction mixture was passed through a short silica gel pad and the extracts were concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on a silica gel column (hexanes:ethyl acetate, 98:2) to give **4.49** (1.03 g, yield = 81 %) as both isomers were easily separated.

Major isomer : Colorless oil, R_f 0.23 (hexanes:EtOAc, 95:5); **IR** (neat) ν_{\max} = 3030, 2975, 1715, 1453 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.28 (m, 5H), 4.56 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 8.0, 9.1 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 5.8, 9.1 Hz, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 1.78 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 7.1 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 206.7, 138.3, 128.6, 127.9, 127.8, 73.5, 72.4, 47.5, 43.1, 20.4, 15.3; **MS** (ESI) m/z 285.0 (M+H, 51), 179.0 (100); **HRMS** calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 285.0485, found: 285.0478 (-2.2 ppm).

Minor isomer : Colorless oil, R_f 0.18 (hexanes:EtOAc, 95:5); **IR** (neat) ν_{\max} = 3030, 2975, 1715, 1453 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.25 (m, 5H), 4.61 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.56 (dd, J = 5.4, 8.6 Hz, 1H), 3.52 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 1.72 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.7 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 207.0, 138.0, 128.7, 128.0, 127.7, 74.3, 73.6, 48.9, 43.8, 19.4, 14.1; **MS** (ESI) m/z 285.0 (M+H, 100), 195.0 (49), 179.0 (76); **HRMS** calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 285.0485, found: 285.0479 (-1.9 ppm).

(2*S*,4*R*,5*S*)-1-(benzyloxy)-5-hydroxy-2,4,6-trimethylheptan-3-one



Compound 4.54. To a stirred solution of α -bromoketone **4.53** (23 mg, 0.06 mmol) in dry CH_2Cl_2 (600 μL) at -78°C , Bu_3SnH (34 μL , 0.13 mmol) and Et_3B (13 μL , 1.0 M solution in hexane) were added. The resulting suspension was stirred at -78°C , and 13 μL of Et_3B with air was added every 30 min until the reaction was judged complete by TLC (around 3 hours). 1,4-Dinitrobenzene (0.2 equiv.) was then added to the solution, and the mixture was stirred an additional 15 min at -78°C . The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O . The organic layer was separated, successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash

chromatography on silica gel column (hexanes-ethyl acetate, 80:20) to give **4.54** (12 mg, yield = 70 %). Spectral data were consistent with literature value.²²

Colorless oil, R_f 0.14 (hexanes:EtOAc, 85:15); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.32 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 3H), 4.48 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.65 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 4.8, 8.6$ Hz, 1H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.86 (dq, $J = 2.4, 7.1$ Hz, 1H), 1.71-1.63 (m, 1H), 1.08 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

22. Solsona, J. G.; Nebot, J.; Romea, P.; Urpí, F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6533.

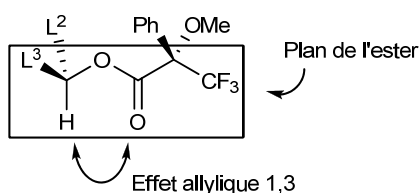
Annexe 3

Preuve de structure à l'aide des esters de Mosher

1. Introduction

L'efficacité de cette analyse dérivée des esters de Mosher repose sur deux facteurs importants (voir Figure 1 ci-dessous).²³ Premièrement, le biais conformationnel impliquant l'effet allylique-1,3 doit forcer l'ester à adopter un conformère dominant. Deuxièmement, le blindage anisotrope causé par le subsituant phényle sur l'ester doit être significatif.

Conformation lors de la formation de l'ester (S)-MTPA d'un alcool secondaire



Modèle pour l'analyse stéréochimique

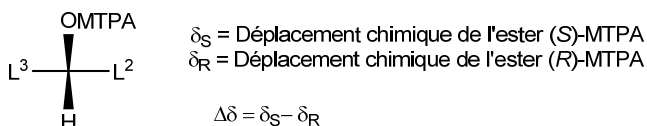


Figure 1. Modèle pour l'analyse stéréochimique des esters de Mosher

Ainsi, lorsque l'alcool secondaire est transformé en esters (S)- et (R)-MTPA, la stéréochimie peut être déterminée en soustrayant les déplacements chimiques observés. En se basant le modèle de la Figure 1, la valeur de $\Delta\delta$ pour les protons du L^2 devraient être positive tandis que la valeur de $\Delta\delta$ pour les protons du L^3 devraient avoir une valeur négative. Grâce à ces règles empiriques, la stéréochimie de l'alcool secondaire peut être définie.

23. Pour un exemple, voir : Ohtnai, I.; Kusumi, T.; Kasham, T.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092.

Annexe 4

Spectres RPE des substrats **4.16** et **4.17**

